



(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

(12) **Offenlegungsschrift**
(10) **DE 100 48 068 A 1**

(51) Int. Cl. 7:
A 61 N 1/36

(21) Aktenzeichen: 100 48 068.3
(22) Anmeldetag: 28. 9. 2000
(23) Offenlegungstag: 3. 5. 2001

DE 100 48 068 A 1

- (30) Unionspriorität:
411837 04. 10. 1999 US
- (71) Anmelder:
Medtronic, Inc., Minneapolis, Minn., US
- (74) Vertreter:
Stenger, Watzke & Ring Patentanwälte, 40547 Düsseldorf

- (72) Erfinder:
Lindemans, Frederic W., BT Sittard, NL; Hendriks, Marc, KD Brunssum, NL; Gebhardt, Ursula, Sint Lambrechts Woluwe, BE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- (54) Temporäre, medizinische elektrische Leitung mit einer bioabbaubaren Anbringungsunterlage für eine Elektrode, welche mit therapeutischer Arznei beladen wird
- (57) Es wird eine temporäre elektrische Herzstimulationsleitung mit einer in einer oder auf einer an einem distalen Ende der Leitung angeordneten, biologisch abbaubaren Befestigungsunterlage angebrachten Stimulationselektrode offenbart. Die Befestigungsunterlage kann sich mit der Zeit auf biologisch abbaubare Weise in menschlichen Körperfluiden auflösen und ist mit einem Medikament zur therapeutischen Behandlung eines medizinischen Zustandes des Herzens eines Patienten beladen. Die Befestigungsunterlage für die Elektrode kann mit irgendeinem Medikament aus einer Vielzahl von Medikamenten beladen sein, wie z. B. mit einem Antiarrhythmie-Medikament oder mit einem entzündungshemmenden Medikament. Wenn der Leitungskörper von der Befestigungsunterlage für die Elektrode abgezogen und aus dem Patienten entfernt wird, löst sich ein innerhalb des Patienten verbleibender Abschnitt der Unterlage mit der Zeit auf und verschwindet.

DE 100 48 068 A 1

DE 100 48 068 A 1

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

5 Atriale Arrhythmien und supraventrikuläre Tachykardien, wie etwa Vorhofflimmern, Vorhofflimmern und atrioventrikulärer Wiedereintritt sind allgemein anzutreffende postoperative Komplikationen bei Patienten in der Herzchirurgie. Es wird geschätzt, dass während der ersten sieben bis zehn Tage nach einer Herzchirurgie eine postoperative supraventrikuläre Tachykardie bei bis zu 63 Prozent der Patienten vorkommt. Aranki et al. zeigten, dass Patienten mit postoperativem Vorhofflimmern einen durchschnittlichen Krankenhausaufenthalt von ungefähr fünfzehn Tagen haben, während diejenigen Patienten ohne postoperatives Vorhofflimmern einen durchschnittlichen Krankenauslaufenthal von ungefähr zehn Tagen haben. Ob solche verlängerten Hospitalisierungsaufenthalte in erster Linie durch Arrhythmien verursacht werden, ist nicht bekannt. Siehe Cardiac Surg. Kirklin JW, Barrat-Boyce BC (Eds.): NY 1993, Seite 210, "The Importance of Age as a Predictor of Atrial Fibrillation and Flutter after Coronary Artery Bypass Grafting", Leicht et al., J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1990: 100: 338-42; "Atrial Activity During Cardioplegia and Postoperative Arrhythmias", Mullen et al., J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1987: 94: 558-65.

10 Das Eintreten von solchen Arrhythmien, die bei anderen ansonsten gesunden Patienten nicht übermäßig ernst sind, kann besonders schädlich bei Patienten in der Herzchirurgie sein. Die Chirurgie selbst, die Wirkungen der längeren Anästhesie oder beide zusammen haben oft den häodynamischen Zustand solcher Patienten schon beeinträchtigt. Arzneimittel, die benutzt werden könnten, um ein postoperatives Vorhofflimmern zu verhindern, sind oft nur teilweise wirksam und können negative Wirkungen auf die Herzpumpfunktion aufweisen.

15 Supraventrikuläre Tachykardien können ferner eine sehr unregelmäßige ventrikuläre Schrittfrequenz hervorrufen, welche ihrerseits zu häodynamischen, sogar noch weiter verschlechternden Bedingungen führen können. Eine solche Verschlechterung ist besonders ernst für Patienten, die eine beeinträchtigte linke Ventrikelfunktion besitzen. Solche Komplikationen können auch eine ernste Behinderung bei der Genesung des Patienten darstellen. Siehe zum Beispiel "Maintenance of Exercise Stroke Volume During Ventricular Versus Atrial Synchronous Pacing: Role of Contractility", Ausubel et al., Cire., 1985: 72(5): 1037-43; "Basic Physiological Studies on Cardiac Pacing with Special Reference to the Optimal Mode and Rate After Cardiac Surgery", Baller et al., Thorac. Cardiovasc. Surg., 1981: 29: 168-73.

20 Wegen der ernsten und potentiell lebensbedrohlichen Natur der vorhergehenden Zustände hat die postoperative Behandlung oft die Verhinderung von Arrhythmien zum Zweck, wie etwa durch den Einsatz von Arzneimitteln. Es wurde jedoch festgestellt, dass die Arzneimittel nicht immer wirksam bei der Verhinderung von Arrhythmien sind. Folglich ist es oft erforderlich, ein Mittel bereitzustellen, um alle Arrhythmien, die vorkommen können, zu beenden. Ein solches gewöhnliches Mittel besteht in der Überschrittmacherbehandlung, zu welcher weiter unten mehr erwähnt wird.

25 Wenn es sich herausstellt, dass ein postoperatives Vorhofflimmern unannehbare häodynamische Folgen hat, oder ernste Symptome hervorruft, und wenn es nicht spontan aufhört, oder wenn antiarrhythmische Arzneimittel unwirksam für dessen Behandlung sind, kann eine externe Kardioversion oder eine atriale Defibrillation erforderlich sein. Aber eine externe atriale Defibrillation, obwohl sie im allgemeinen als Behandlung wirksam ist, kann starke Nebenwirkungen aufweisen. Zuerst und im Gegensatz zu der ventrikulären Defibrillation, wo die Konversion zu dem normalen Sinusrhythmus nach dem ersten Schock eintreten kann, ist es möglich, dass die atriale Defibrillation nicht erzielt werden kann, bis dass der Patient mehreren Schocks ausgesetzt worden ist. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die ventrikuläre Kontraktion sich während der supraventrikulären Tachykardie fortsetzt. Wegen der großen Mengen an Energie, die bei der externen Defibrillation aufgebracht werden muss (d. h. 40 bis 360 Joule), werden die Schocks von den Patienten, die bei Bewusstsein sind, nicht gut vertragen. Eine externe Defibrillation wird deshalb vorzugsweise durchgeführt unter einer allgemeinen Anästhesie oder wenn der Patient mindestens ruhig gestellt ist. Der Einsatz der Anästhesie verursacht dennoch einen anderen Risikofaktor für den Patienten.

30 Die externe Defibrillation erfordert eine relativ hohe Energie, weil die elektrische Quelle nicht direkt auf dem Herzgewebe positioniert ist und statt dessen durch den Thorax hindurch führen muss, was dazu tendiert die Energie zu streuen. Im Gegensatz dazu erfordert die intern angewandte atriale Defibrillation, wie etwa diejenige die während der Chirurgie durch direkt auf dem Herzen angebrachte Defibrillationspaddel vorgenommen werden kann, beträchtlich weniger Energie, weil die elektrische Defibrillationsenergie nur auf das Gewebe aufgebracht wird, welches defibrilliert werden muss. In der Tat kann die direkte atriale Defibrillation mit Pulsen von nur einem Joule durchgeführt werden, im Gegensatz zu den Pulsen von 40 Joule oder mehr, welche für eine externe Defibrillation erforderlich sind. Siehe zum Beispiel Kean D., NASPE abs. 246, PACE, April 1992, Punkt II, Seite 570.

35 Die Erfolgsrate einer Defibrillation hängt im allgemeinen ab von der Menge der gelieferten Energie. Je niedriger die gelieferte Energiemenge, desto niedriger die Erfolgsrate der Defibrillation und desto höher die Anzahl an Schocks, die angewendet werden müssen, um eine erfolgreiche Defibrillation zu erzielen. Im Vergleich hierzu kann bei der direkten atrialen Defibrillation, wo die Energie direkt an das Herz aufgebracht wird, die Energiedosis so ausgewählt werden, dass der Patient sowohl die Menge an ausgelieferter Energie als auch die erforderliche Schockzahl leichter vertragen kann.

40 Waldo et al. in "Use of Temporarily Place Epicardial Atrial Wire Electrodes For The Diagnosis and Treatment of Cardiac Arrhythmias Following Open-Heart Surgery", J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1978, vol. 76, n° 4, Seiten 558-65 offenbaren den Gebrauch eines Paars temporärer Herzdrähte, die an dem Vorhof angeordnet sind, um Arrhythmien durch Überschrittmacherbehandlung gegen Tachykardie zu diagnostizieren und zu behandeln. Spezifischerweise waren die temporären Herzdrähte an den Vorhofwänden zu dem Zeitpunkt der Herzchirurgie angenäht. Sobald der Patient bereit war, aus dem Krankenhaus entlassen zu werden, wurden die Drähte durch Zug oder Ziehen des externen Endes entfernt. Siehe zum Beispiel die temporäre medizinische Leitung, die in dem Dokument U.S. Patent N° 5.527.358 von Mehmahnen et al. offenbart worden ist, welches "Temporary Medical Electrical Lead" betitelt ist.

45 Es wurde festgestellt, dass eine temporäre, postoperative, atriale und ventrikuläre Schrittmacherbehandlung mit temporären Herzdrähten viele postoperative Arrhythmien erfolgreich behandelt. Als solches wurde das Verfahren weit verbreitet – mindestens 100 000 solcher Verfahren werden jedes Jahr durchgeführt. Das Verfahren ist jedoch nicht ohne Pro-

DE 100 48 068 A 1

bleme, sogar nicht dort wo die modernsten Herzdrähte direkt an den Myokard befestigt werden. Beispielsweise ist eine temporäre Überschrittmacherbehandlung gegen Tachykardie nicht immer wirksam zur Beendigung von postoperativen atrialen Arrhythmien oder supraventrikulären Tachykardien. Verbesserte temporäre Herzdrähte sind folglich notwendig.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

5

Die vorliegende Erfindung besitzt bestimmte Ziele. Das heißt, dass verschiedene Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung auch Lösungen zu einem oder zu mehreren Problemen liefern, welche bei dem Stand der Technik in Bezug auf einzupflanzende Schrittmacherbehandlungs- und/oder Defibrillationsleitungen und auf gewöhnliche die Antiarrhythmien behandelnde, die Schmerzen lindernde oder Infektionen hemmende Arzneien bestanden haben, einschließlich eines oder mehrerer der nachfolgenden Probleme: (a) Patienten, die an postoperativen Arrhythmien und/oder Schmerzen leiden, welche durch den Einsatz von temporären medizinischen Leitungen und elektrischen Defibrillationspulsen nicht passend behandelt werden können; (b) Patienten, die an postoperativen Arrhythmien und/oder an Schmerzen leiden, welche durch den Einsatz von transvenös oder oral eingegebenen Arzneien gegen Antiarrhythmien oder Schmerzen nicht passend behandelt werden können; (c) Patienten, die postoperative, mit dem Implantat in Verbindung stehende, bakterielle, virale oder andere Herzinfektionen entwickeln.

10

Verschiedene Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung weisen bestimmte Vorteile auf, einschließlich eines oder mehrerer der nachfolgenden Vorteile: (a) Ermöglichung der Anwendung von niedrigeren Energiedichten für die Defibrillation; (b) Ermöglichung der Anwendung von weniger Defibrillationspulsen; (c) Bereitstellung einer wirksameren lokalisierten Auslieferung von therapeutischen oder schmerzlindernden Arzneien an das Herz eines Patienten, und (d) Bereitstellung einer schnelleren lokalisierten Auslieferung von therapeutischen oder schmerzlindernden Arzneien an das Herz eines Patienten.

20

Verschiedene Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung besitzen bestimmte Merkmale, einschließlich eines oder mehrerer der nachfolgenden Merkmale: (a) eine aus Kollagen bestehende oder bioabbaubare Anbringungsunterlage, bzw. ein Anbringungskissen, für die Elektrode, welche mit eißer oder mit mehreren Antiarrhythmiearzneien beladen wird; (b) eine aus Kollagen bestehende oder bioabbaubare Anbringungsunterlage für die Elektrode, welches mit eißer oder mit mehreren schmerzlindernden Arzneien beladen wird; (c) ein aus Kollagen bestehendes oder bioabbaubares Anbringungsunterlage für die Elektrode, welches mit einer oder mit mehreren antibiotischen oder antiviralen Arzneien beladen wird; (d) ein Verfahren zur Herstellung einer aus Kollagen bestehenden oder bioabbaubaren Anbringungsunterlage für die Elektrode und sich daraus ergebende Elektrode, welches mit einem Arzneimittel beladen wird, und (e) eine mit einem Arzneimittel beladenes, aus Kollagen bestehende oder bioabbaubare Anbringungsunterlage für die Elektrode, wobei die Anbringungsunterlage sich in dem Körper eines Patienten auflöst und verschwindet, nachdem eine vorherbestimmte postoperative Zeitdauer verstrichen ist, was es den Funktionen der elektrischen Stimulation der Arzneiauslieferung aus der Unterlage heraus erlaubt ausgeführt werden zu sein.

25

30

35

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

Andere Gegenstände, Vorteile und Merkmale der vorliegenden Erfindung werden aus der folgenden Beschreibung, den Zeichnungen und den Ansprüchen klar ersichtlich, wobei man in den Zeichnungen folgende Darstellungen hat:

Abb. 1 zeigt eine Draufsicht auf eine Ausführungsform einer Leitung gemäß der vorliegenden Erfindung, welche mit einem externen Pulsgenerator und dem Herzen eines Patienten verbunden ist;

40

Abb. 2 zeigt eine Draufsicht auf eine Ausführungsform einer Leitung gemäß der vorliegenden Erfindung;

Abb. 3 zeigt Draufsichten auf verschiedene Ausführungsformen des distalen oder fernen Endes der Leitung gemäß der vorliegenden Erfindung;

45

Abb. 4 zeigt eine Querschnittsansicht des Anbringungskissens, bzw. der Anbringungsunterlage, und der dazugehörigen Elektrode nach der Abb. 2;

Abb. 5 zeigt einen Vergleich der Impedanz in Bezug auf die Energiedaten für eine Leitung gemäß der vorliegenden Erfindung und für zwei Leitungen gemäß dem Stand der Technik;

Abb. 6 zeigt die Ergebnisse der kalorimetrischen Analyse einer Art von Kollagenmaterial, das Anwendung bei der vorliegenden Erfindung findet;

50

Abb. 7 zeigt die Erhöhung bei dem Einsetzen der Denaturierungstemperatur, die sich bei einem vernetzten Kollagenmaterial gemäß der vorliegenden Erfindung einstellt;

Abb. 8 zeigt vergleichende Verdauungsprofile für vernetzte und nicht vernetzte Kollagenmaterialien;

Abb. 9 erläutert ein Verfahren zur Herstellung einer Leitung gemäß der vorliegenden Erfindung und

Abb. 10 erläutert ein Verfahren zur Einführung und Entfernung einer Leitung gemäß der vorliegenden Erfindung.

55

Abb. 11 erläutert ein Verfahren zum Laden einer Arznei in eine Anbringungsunterlage für die Elektrode gemäß der Erfindung.

Die Zeichnungen sind nicht unbedingt maßstabgerecht. Ähnliche Zahlen weisen auf ähnliche Teile oder Schritte in den verschiedenen Zeichnungen hin.

60

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

Die Abb. 1 zeigt eine Draufsicht auf eine Ausführungsform der Leitung 1 gemäß der vorliegenden Erfindung. Der externe Pulsgenerator 2 ist mit dem Herzen des Patienten 3 über die Leitung 1 verbunden. Die Leitung 1 weist drei Abschnitte auf den Steckerzusammenbau 4, den Leitungskörper 5 und den Elektrodenzusammenbau 6. Gewöhnlich werden zwei Leitungen an dem Herzen angebracht: eine an der linken Vorhofwand und eine andere an der rechten Vorhofwand.

65

Defibrillationspulse werden dann über den zwei Elektroden durch den linken und den rechten Vorhof geschickt.

Der Steckerzusammenbau 4 verbindet die Leitung 1 mit dem externen Pulsgenerator 2, der zum Beispiel ein externer

DE 100 48 068 A 1

Schrittmacher, externer Nerven- oder Muskelstimulator oder ein externer Defibrillator sein kann. Der Steckerzusammensetzung **4** kann ähnlich sein wie irgendeine der mehreren, gut bekannten, in der Technik offenen Steckerarten, wie etwa die abbrechbaren Nadelstecker, die in dem U.S. Patent № 5.527.358, U.S. Patent № 5.871.528 und U.S. Patent № 5.792.217 veröffentlicht worden sind, Dokumente welche alle durch Referenz hierin eingegliedert werden, ein jedes 5 in seiner jeweiligen Gesamtheit. Der Steckerzusammensetzung **4** kann zum Beispiel eine mit einer Vertiefung versehene abbrechbare Nadel aus rostfreiem Stahl darstellen, Vertiefung welche zu einem Finger in einem Stiftzusammensetzung passt. Die in dem Stiftzusammensetzung vorgesehene, abbrechbare Nadel erlaubt den Durchgang des Steckerzusammensetzung **4** von der Innenseite des Körpers durch die Haut des Patienten hindurch bis zu der Außenseite des Körpers. Die abbrechbare Nadel kann dann anschließend bei einem Bruchpunkt abgebrochen werden, um es dem Stiftzusammensetzung zu erlauben 10 mit dem externen Pulsgenerator **2** verbunden zu werden.

Gemäß einer Alternative kann der Steckerzusammensetzung **4** aus irgendeiner der verschiedenen, in der Technik gut bekannten Steckerarten bestehen, welche dazu geeignet sind den elektrischen Anschluss zwischen dem proximalen Ende der Leitung **1** sowie dem proximalen Ende des elektrischen Leiters **21** und dem einpflanzbaren Pulsgenerator (IPG's = Implantable Pulse Generators) herzustellen, etwa dem einpflanzbaren Defibrillator, den einpflanzbaren Herzschrittmacherdefibrillatoren (= PCDs = pacer-cardio-defibrillators), den einpflanzbaren Herzdefibrillatoren (= ICDs = implantable cardiodefibrillators), den einpflanzbaren Nervenstimulatoren, den einpflanzbaren Muskelstimulatoren, den einpflanzbaren Stimulatoren für das gastrische System, usw.. Das heißt, dass die Leitung der vorliegenden Erfindung nicht nur auf den Einsatz im Zusammenhang mit externen Pulsgeneratoren begrenzt wird, sondern sie findet im Gegenteil auch Anwendung im Zusammenhang mit vielen Sorten von einpflanzbaren Pulsgeneratoren.

20 Gemäß der Abb. 2, auf die jetzt Referenz genommen wird, enthält der Leitungskörper **5** vorzugsweise einen isolierenden äußeren Mantel, oder Hülle **20**, mit einem zentralen Hohlraum, der einen oder mehrere elektrische Leiter **21** ummantelt. Abschnitte des Hohlraums, die ungefüllte Lücken bilden, wie etwa Lücken zwischen einem oder mehreren inneren Leitern **21**, können mit einem medizinischen Haftmittel gefüllt werden. Die äußere Hülle **20** kann aus irgendeinem geeigneten bioverträglichen (und vorzugsweise biostabilen) Material geformt werden, wie etwa FEP (fluoriertes Ethylen-polymer), PTFE (Polytetrafluorethylen), PEBAX, TEFZEL, Polyimide, PVDF (Polyvinylidenfluorid), Polyurethan, Silikonkummi oder irgendein anderes geeignetes Material.

Einer oder mehrere innere Leiter **21** werden ein jeder auf eine ähnliche Art und Weise geformt. Folglich braucht nur die Bildung eines dieser Leiter beschrieben zu werden. Der innere Leiter **21** enthält vorzugsweise eine große Anzahl von verlitzen Drähten, welche den Elektrodendraht **30** bilden. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht der innere Leiter **21** aus einem Multifilamentdraht aus rostfreiem Stahl. Es muss natürlich wohl verstanden sein, dass irgendein geeignetes Material oder irgendein Draht benutzt werden kann, um den Leiter **21** zu bilden, einschließlich eines gewickelten Drahtes oder irgendeiner anderen Drahtsorte, die aus einem annehmbaren bioverträglichen Material oder Metall hergestellt worden ist, einschließlich solcher Metalle wie Platin, Palladium, Titan, Tantal, Rhodium, Iridium, Kohlenstoff, glasartiger Kohlenstoff und Legierungen, Mischungen, Kombinationen, Oxide und/oder Nitride der vorhergehenden Materialien. Natürlich sind einige Materialien unverträglich mit anderen und können nicht auf wirksame Weise miteinander gebraucht werden. Die Einschränkungen von spezifischen, elektrisch leitenden Materialien zum Einsatz mit anderen elektrisch leitenden Materialien sind im Zusammenhang mit der Implantation im Innern des menschlichen Körpers in der Technik gut bekannt.

Wie dies am besten in der Abb. 2 gesehen werden kann, endet der äußere Mantel, oder die Isolierung **20**, an den Stelle 40 **32** neben dem distalen Ende der Leitung **1**. Mindestens ein elektrischer Leiter **21** erstreckt sich zwischen dem proximalen Ende **7** der Leitung **1** und dem distalen Ende **9** der Leitung **1**, und er erstreckt sich ausgehend von dem distalen Ende der Isolierung **20**, um neben oder bei dem distalen Ende **9** des Elektrodenzusammensetzung **6** zu enden. Gemäß einer Alternative kann ein diskreter Teil der Elektrode an das distale Ende von mindestens einem elektrischen Leiter **21** geklemmt oder sonst wie an demselben befestigt werden und sich daher zwecks Befestigung oder Positionierung in oder auf dem 45 Anbringungskissen für die Elektrode **33** ausdehnen. In allen Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung bildet mindestens ein elektrischer Leiter **21** oder der diskrete Teil der Elektrode eine Elektrode oder Elektroden, um eine elektrische Stimulation an das Herzmuskel eines Patienten zu vermitteln.

Obwohl die Abb. 2 nur einen elektrischen, an dem Anbringungskissen **33** befestigten Leiter zeigt, können mehr als nur ein solcher elektrischer Leiter daran montiert oder befestigt werden. Es sei hingewiesen auf die halbsinusförmige Gestalt 50 des distalen Endes des elektrischen Leiters **21** in der Abb. 2. Es wurde entdeckt, dass eine solche Gestalt die Oberfläche des Herzens maximiert, welche durch die Elektrode **30** defibrilliert werden kann, während die Fähigkeit der Elektrode **30** aus dem Kissen **33** entfernt zu werden, indem eine nicht übermäßige Zugkraft ausgeübt wird, noch immer beibehalten bleibt, Zugkraft die über das proximale Ende der Leitung **1** von einem Arzt ausgeübt wird (worüber unten noch Weiteres erwähnt wird).

55 Rechnermodelle und Tierversuche bestätigten die Wirksamkeit der schlängelförmigen Struktur der Elektrode, die in den Abb. 1 und 2 gezeigt werden sind. Zwei akute Tierversuche zeigten, dass die Defibrillationsschwellen (DFTs), die mit einer Elektrode aus einem einzelnen schlängelförmigen Draht von der in den Abb. 1 und 2 gezeigten Art erzielt wurden sind, gleichwertig waren mit denjenigen, die erzielt werden können mit einer temporären Defibrillationsleitung gemäß dem Stand der Technik mit drei Drähten oder Elektroden, welche im Allgemeinen der in dem oben erwähnten U.S. 60 Patent № 5.527.358 offenen Leitung entspricht. Die einzelne schlängelförmige Drahtelektrode der vorliegenden Erfindung besitzt die Vorteile die darin besten niedrigere Materialkosten, niedrigere Herstellungskosten zu verursachen und wegen des kleineren Durchmessers der durchdringenden Nadel weniger invasiv zu sein.

Die Abb. 3 veranschaulicht mehrere verschiedene Ausführungsformen des Elektrodenzusammensetzung, welche zusammen mit der vorliegenden Erfindung benutzt werden können, einschließlich einiger Ausführungsformen, bei welchen mehr als ein elektrischer Leiter oder Draht **21** benutzt wird und an dem Anbringungskissen **33** befestigt wird. Die Abb. 3 zeigt die elektrischen Leiter **21**, **22** und **23**, die in verschiedenen Arten von sinusförmigen, krummlinigen oder bogenförmigen Strukturen entlang dem Anbringungskissen **33** angeordnet sind. Es muss jedoch bemerkt werden, dass die Reichweite der vorliegenden Erfindung nicht begrenzt ist auf Ausführungsformen, die nicht mehr als drei elektrische, an dem

DE 100 48 068 A 1

Anbringungskissen 33 angeordnete Leiter aufweisen, und dass sie ganz spezifisch in ihrem Geltungsbereich auch Ausführungsformen mit mehr als drei solcher elektrischer Leiter enthält. Zusätzlich wird die vorliegende Erfindung in ihrem Geltungsbereich nicht begrenzt auf Ausführungsformen, bei welchen der eine oder die mehreren elektrischen, an dem Anbringungskissen 33 befestigten Leiter eine sinusförmige, krummlinige oder gebogene Struktur annehmen, sondern sie schließt ganz spezifisch in ihrem Geltungsbereich auch Ausführungsformen mit geraden, dreieckigen, rechteckigen, linearen, nicht krummlinigen oder nicht bogenförmigen Strukturen mit ein. Der Elektrodezzusammenbau 6 kann irgend eine der nach dem Stand der Technik bekannten Ausführungsformen annehmen, bei welchen mehr als ein elektrischer Leiter oder Draht 21 benutzt wird und an das Anbringungskissen 33 befestigt wird.

Wie dies oben erwähnt worden ist, enthält der Elektrodenzusammenbau 6 am liebsten einen oder mehrere elektrische Leiter 21 und ein bioverträgliches, biostabiles Anbringungskissen 33. Das distal am entferntesten Stück eines jeden elektrischen Leiters 21, 22 oder 23 besitzt am liebsten einen verlitzten, metallischen, elektrischen Leiter 30, der entlang der Länge des Anbringungskissens freigelegt ist. Das distale Ende des elektrischen Leiters 21 wird am liebsten zwischen den entgegengesetzten Seiten 32 und 34 des Anbringungskissens 33 angeordnet, wie dies in der Abb. 4 gezeigt wird. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird der elektrische Leiter 21 aus ungefähr 49 einzelnen Drähten aus rostfreiem für medizinische Zwecke geeignetem Stahl gebildet, welche zusammen verteilt werden, um den Leiter 21 mit einem Nenndurchmesser D von ungefähr 0,4 mm zu bilden (siehe Abb. 4). In weniger bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung können die Drähte zusammen geflochten oder gekrümmt werden, um den Leiter 21 zu bilden.

Noch immer unter Hinweis auf die Abb. 2 und 4, es schwankt die Dicke X des Anbringungskissens 33 vorzugsweise zwischen ungefähr 2 mm und ungefähr 3 mm, sie kann aber auch zwischen ungefähr 1 mm und ungefähr 4 mm oder zwischen ungefähr 0,5 mm und ungefähr 5 mm schwanken. Andere Dicken X und entsprechende Dickenbereiche des Anbringungskissens 33 werden in der vorliegenden Erfindung auch in Erwägung gezogen. Die Länge Z des Anbringungskissens beträgt vorzugsweise ungefähr 50 mm; sie kann aber auch irgendeine andere passende Länge aufweisen. Genauso beträgt die Breite Y des Anbringungskissens vorzugsweise ungefähr 30 mm, sie kann aber auch irgendeine andere passende Breite aufweisen.

In der bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, wie sie in den Zeichnungen hierzu veranschaulicht wird, zeigt man einen oder mehrere innere Leiter 21, welche in dem Anbringungskissen 33 montiert sind. Es sollte wohl verstanden sein, dass solche innere Leiter auf irgendeine annehmbare Weise an dem Anbringungskissen 33 montiert werden können, einschließlich des Nähens oder Klebens aller oder einiger Teile des inneren Leiters 21 an die äußeren Oberflächen 32 oder 34 des Anbringungskissens 33. Löcher können des weiteren in dem Anbringungskissen 33 vorgesehen sein, entweder für den Zweck gewisse Teile des Leiters 21 dem Herzgewebe auszusetzen oder die Masse des Anbringungskissens 33 herabzusetzen. Wenn demzufolge der Elektrodenzusammenbau 6 an dem Herzgewebe befestigt wird, werden intermittierende Stücke von einem oder von mehreren Leitern dem Herzgewebe unmittelbar durch solche Löcher ausgesetzt. Das Anbringungskissen 33 kann des weiteren Nähzonen oder Bereiche aufweisen, welche in der Nähe der Ecken des Anbringungskissens eingerichtet sind und welche es erlauben das Anbringungskissen 33 unmittelbar an das Herz 3 zu nähen, wie dies am besten aus der Abb. 1 heraus gesehen wird.

In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird das Anbringungskissen 33 aus Kollagen geformt und gebildet, aber es kann auch gemäß einer Alternative aus irgendeinem bioverträglichen, biostabilen, biegsamen Material hergestellt werden, worüber wir unten mehr erwähnen werden. Ein besonderer Vorteil der Kollagenausführungsform des Anbringungskissens der vorliegenden Erfindung besteht darin, dass, wenn das Anbringungskissen 33 aus einem passenden Kollagenmaterial gebildet wird, das Anbringungskissen sich im Anschluss an die Einpflanzung im Innern des Menschenkörper mit der Zeit auflöst oder sich sonst wie zersetzt. Folglich, sogar wenn die Elektrode 30/der innere Leiter 21 aus einem Körper des Patienten zurückgeholt worden ist, bleibt das Anbringungskissen 33 im Innern des Patienten eingepflanzt, aber es verschwindet dann mit der Zeit, da es sich in den Flüssigkeiten des menschlichen Körpers, in den es eingepflanzt wird, auflöst.

Das Anbringungskissen 33 wird vorzugsweise aus einem Kollagenmaterial gebildet, welches seine strukturelle Einheitlichkeit lange genug beibehält, um es zu erlauben die postoperative Defibrillationsfunktion der Leitung 1 durchzuführen. Sobald die Elektrode und die Leitung aus dem Patienten zurückgeholt worden sind (kennzeichnend ist irgend wann zwischen einem Tag und zwei Wochen im Anschluss an die Operation, während welcher die Leitung am Anfang eingepflanzt worden ist), fängt das Anbringungskissen 33 vorzugsweise an sich aufzulösen und zusammenzubrechen oder es dissoziert sich sonst wie, wodurch es seine strukturelle Einheitlichkeit verliert.

Das Kollagen ist ein natürliches biopolymeres Material, das gut geeignet ist zum Einsatz bei der Bildung des abbaubaren, bioverträglichen Anbringungskissens für die Elektrode gemäß der vorliegenden Erfindung. Kollagen ist das Hauptstrukturweiß bei den Säugetieren, wobei es ungefähr ein Drittel des gesamten Eiweißes des Körpers ausmacht. Als das hauptsächliche Strukturweiß des Körpers ist das Kollagen in der Lage Zug- und Druckkräfte einer hohen Größenordnung zu übertragen. Im Lichte der Anwendung der vorliegenden Erfindung sind solche Eigenschaften in hohem Grad wünschenswert. Nach der Einpflanzung wird ein Anbringungskissen für die Elektrode aus Kollagen, gemäß der vorliegenden Erfindung, durch die Abspaltung von Peptidbindungen durch das menschliche Kollagenase enzymatisch abgebaut. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird das Abbauvorhältnis des Kollagens über seine Vernetzung kontrolliert. Die Vernetzung kann auch gebraucht werden, um die mechanischen Eigenschaften des Anbringungskissens für die Elektrode zu steigern (worüber unten mehr erwähnt wird) und sie vermindert außerdem auf vorteilhafte Weise die Antigenität des Anbringungskissens für die Elektrode.

Andere bioabbaubare, bioverträgliche Materialien, die zum Gebrauch bei der Bildung des Anbringungskissens für die Elektrode gemäß der vorliegenden Erfindung geeignet sind, umfassen natürliche Materialien und ihre entsprechenden synthetischen Äquivalente oder Derivate, wie etwa Albumin, Seide, Poly(L)ysin, Fibrin, Elastin, Hyaluronsäurezubereitungen und Salze und Derivate derselben, wie etwa diejenigen die im U.S. Patent № 5.128.326 offenbart worden sind, Glycoaminoglykane, Polysacharide, Keratin, Chondroitinsulfate, Dermatansulfat, Karatansulfat, Heparan, Heparansulfat, Heparanersatz, Heparin, Heparinersatz, Cellulose und ihre Derivate, Stärke, Gelatine, Dextrans und seine Derivate,

DE 100 48 068 A 1

Chitin, Chitosan und Kombinationen oder Mischungen derselben oder die Produkte der Reaktionen, in welcher dieselben impliziert sind.

Noch andere, natürliche und synthetische, bioabbaubare, bioverträgliche Materialien, die zum Gebrauch bei der Bildung des Anbringungskissens für die Elektrode gemäß der vorliegenden Erfindung geeignet sind, schließen aliphatische Polyester, Polyamide, Polyesteramide, Polyorthoester, Polyanhydride, Polyphosphazene, Polyglykolsäure, Poly(L-Milchsäure), Poly(DL-Milchsäure), Poly(p-Dioxanon), Poly(p-Caprolacton), Poly(3-Hydroxypropionsäure), Poly(3-Hydroxybuttersäure), Poly(α -Äpfelsäure), Poly(β -Äpfelsäure), Polyserinester mit ein, sie werden aber nicht auf dieselben begrenzt.

Schlussendlich ist es richtig festzustellen, dass noch andere natürliche oder synthetische bioabbaubare, bioverträgliche, entweder gegenwärtig oder in der Zukunft zur Verfügung stehende Materialien eine Anwendung und eine Eignung bei der Fertigung eines bioabbaubaren, bioverträglichen Anbringungskissens für die Elektrode gemäß er vorliegenden Erfindung finden werden.

Ein Kollagen enthaltendes Anbringungskissen für die Elektrode wurde geformt unter Einsatz von Kollagen, das von Coletica, einer Firma mit Sitz in Lyon, Frankreich, erstanden worden war. Diese Kissen, bzw. Unterlagen, waren ähnlich wie die hämostatischen Schwämme, die von Coletica in Frankreich, Spanien und Italien unter der Marke "HEMOSTAGENE" vermarktet werden und die in den Vereinigten Staaten durch MedChem Products, Inc. unter der Marken "AVIFOAM" und "ACTIFOAM" vertrieben werden. Zu bemerken ist, dass die von Coletica gelieferten Unterlagen durch die Suspension von Kollagen in einer geeigneten Lösung, das Gießen der Suspensionslösung in eine Gießform aus Metall von 6 cm \times 6 cm, das Gefrieren und Gefriertrocknen der in der Gießform enthaltenen Lösung und das Zusammendrücken des resultierenden gefriertrockneten Schwammes bis auf eine Dicke von 3 mm zwischen Platten, die während 30 Sekunden bei einem Druck von 180 Bar bis auf 80 Grad Celsius erwärmt werden, hergestellt wurden. Danach wurden die Unterlagen auf die richtige Kissengröße zugeschnitten.

In einem vorklinischen Versuch wurden Impedanzmessungen durchgeführt, um die Leitfähigkeit des Kollagenkissens zu bestimmen. Drei verschiedene Vorrichtungen wurden verglichen: (1) der Leiter Modell N° 13004 von Medtronic mit einem Anbringungskissen für die Elektrode aus PTFE; (2) der Leiter Modell N° 13004 von Medtronic mit blanken Drähten und keinem Elektrodenkissen und (3) der Leiter Modell N° 13004 von Medtronic mit einem Anbringungskissen für die Elektrode aus Kollagen. Die getesteten Elektroden wurden in ein Wasserbad eingebracht, welches eine 0,9%-ige Salzlösung bei Zimmertemperatur enthielt. Elektrische Schocks wurden zwischen den Testelektroden und einer epikardialen Pflasterelektrode des Modells N° 6721M von Medtronic aufgebracht. Der Abstand zwischen den Elektroden wurde auf 49 cm eingestellt. Für das Aufbringen der elektrischen Schocks wurden ein DISD Modell N° 5358 von Medtronic und ein Programmiergerät Modell N° 9790 von Medtronic benutzt. Drei Versuchsläufe wurden für jede getestete Vorrichtung durchgeführt. Die Ergebnisse der Tests sind in der Abb. 5 veranschaulicht. Nach drei Stunden wurden die Versuche mit dem Kollagenkissen wiederholt; keine signifikativen Unterschiede wurden im Vergleich zu den ersten erhaltenen Testergebnissen beobachtet (was anzeigt, dass das Kollagenkissen im Wesentlichen sofort hydratisiert war).

Die Abb. 5 zeigt, dass eine Vorrichtung mit dem Anbringungskissen für die Elektrode aus Kollagen gemäß der vorliegenden Erfindung eine niedrigere Impedanz aufweist, als ein Gerät mit einem Anbringungskissen für die Elektrode aus PTFE, und sie zeigt des weiteren Impedanzeigentümlichkeiten, die vergleichbar sind mit denjenigen eines unbedeckten Elektrodendrahtes.

Mit anderen Worten, das Anbringungskissen für die Elektrode aus Kollagen gemäß der vorliegenden Erfindung liefert eine niedrige Impedanz des Leitungssystems, was ein hoch wünschenswertes Merkmal in einer temporären atrialen oder ventrikulären Defibrillationsleitung darstellt.

Nach der Erzielung der vorhergehenden Ergebnisse wurden einige akute Einpflanzungen beim Schaf durchgeführt, um die Durchführbarkeit des neuen Konzeptes in vivo zu testen. Das Ziel der Studie bestand darin, die DFTs einer gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellten Leitung zu bestimmen und auch zu bestimmen, ob das Elektrodenkissen aus Kollagen der vorliegenden Erfindung in der Lage ist, elektrische Schäden der Vorhofwand zu verhindern. In einem kleinen, nur zwei Einpflanzungen beim Schaf umfassenden Versuch wurde eine durchschnittliche DFT von 120 Volt (d. h. 0,8 Joule) gemessen. Keine akuten Schäden der Vorhofwände konnten beobachtet werden, nachdem dieselben 10 Male bei 288 Volt (d. h. 5 Joule) einem Schock ausgesetzt worden waren. Es wurde beobachtet, dass die Befestigung des Anbringungskissens für die Elektrode an den Vorhofwänden gut war. Jedoch wiesen die Kollagenkissen sofort nach der Einpflanzung ein bedeutendes Zusammenschrumpfen mit Verminderung der Länge und der Breite von ungefähr 50% auf, was ein teilweises Freilegen der nackten Drahtelektroden verursachte. Ein solcher Verlust bei der dimensionalen Einheitlichkeit war nicht annehmbar und die zugrundeliegende Ursache des Zusammenschrumpfens wurde mit Hilfe der Kalorimetrie untersucht, um ausführliche Informationen über die Wärmestabilität des Kollagenmaterials zu liefern, welches benutzt worden war um die Anbringungskissen für die Elektrode zu bilden.

Wenn Kollagen in einem hydratisierten Zustand erwärmt wird, denaturiert es bei einer spezifischen Temperatur, was ein Zusammenschrumpfen des Materials zur Folge hat. Dieses Zusammenschrumpfen stellt sich ein als ein Ergebnis der makroskopischen Äußerung der Umwandlung der ursprünglichen, dreifachgeschraubten Struktur des Kollagens zu einer zufälligen Spulenstruktur. Die Differential-Abtastkalorimetrie (DSC = Differential scanning calorimetry) wird häufig benutzt, um die Denaturierungstemperatur der Kollagenmaterialien zu bestimmen. Die DSC bestimmt die Unterschiede der Energie, die erforderlich sind, um einen Probetiegel und einen Referenziegel bei derselben Temperatur zu halten.

Das von Coletica erhaltene Kollagen zur Bildung der Aufbaukissen für die Elektrode gemäß der vorliegenden Erfindung wurde gekennzeichnet durch die Verwendung einer DSC des Perkin Eimer Typs. Eine Kollagenprobe von 5-10 mg wurde eingeführt in einen Probetiegel von 50 ml aus Aluminium für die DSC mit einem maximalen internen Druck von 2 Bar, wonach 5 ml/mg eines 0,1 M Phosphatpuffers (pH = 6,88; Na₂HPO₄ 0,05 M; NaH₂PO₄ 0,05 M) hinzugefügt wurden, um das Kollagen zu hydratisieren. Der Probetiegel wurde mit einem geeigneten Deckel bedeckt und das Ganze wurde unter Falten gepresst. Ein leerer Probetiegel wurde als Vergleich benutzt. Auf typische Weise wurde ein Versuch bei 20°C (Ladetemperatur) begonnen; nach 2 Minuten wurde die Probe auf 80°C erhitzt, wobei eine Erhitzungsgeschwindigkeit von 2°C/Min angewandt wurde. Eine Softwarevorrichtung wurde gebraucht um die Datensammlung zu

DE 100 48 068 A 1

optimieren und um die kennzeichnenden Merkmale zu berechnen.

Das resultierende Thermogramm der Abb. 6 zeigt eine breite Spitze mit signifikativem Abgang. Ein solcher Abgang zeigt den heterogenen Charakter des getesteten Materials, da sich kurze dreifach geschraubte Segmente leichter abwickeln (oder denaturieren), als lange dreifach geschraubte Abschnitte.

Wenige bestehende Verfahren sind geeignet für die Sterilisierung von Kollagenprodukten. Eine feuchte Hitze (oder eine Behandlung im Autoklaven) kann nicht benutzt werden, um Kollagen zu sterilisieren, weil das hydratisierte Eiweiß einer thermischen Denaturierung ausgesetzt ist. Eine Sterilisierung durch gasförmiges Ethylenoxid (ETO) kann gebraucht werden, um Kollagen unter befeuchteten Bedingungen, erhöhte Temperaturen und Drücken zu sterilisieren. Wenn die bei der Sterilisierung durch ETO benutzten Temperaturen nicht übermäßig sind, tritt nur eine geringe spiralförmige Denaturierung ein. Ethylenoxid reagiert mit dem Kollagen. Verluste an den Aminosäuren Lysin und Hydroxylysin legen insbesondere nahe, dass freie Aminogruppen an der Reaktion mit Ethylenoxid teilnehmen. Es gibt ein geringer Zweifel, dass solche Reaktionen die physikalischen und biologischen Eigenschaften des Kollagens beeinträchtigen könnten. Stetigkeit bei der Behandlung und der Sterilisierung des Kollagenmaterials ist deshalb wichtig.

Die Bestrahlung mit Elektronenstrahlen oder Alphastrahlen kann auch benutzt werden, um Kollagenprodukte zu sterilisieren. Es wurde jedoch endgültig gezeigt, dass solche Verfahren der Kollagensterilisierung einen bedeutsamen Einfluss auf die Kollagenstabilität besitzen. Entsprechend der besonderen Produktanwendung kann sich die Bestrahlung/Sterilisierung des Kollagens deshalb als nicht geeignet herausstellen.

DSC-Techniken werden als nächste benutzt, um die jeweiligen Wirksamkeiten der drei vorhergehenden Sterilisierungsverfahren zu bestimmen (d. h. Sterilisierung durch ETO, mit Elektronenstrahlen und Alphastrahlen). Die erzielten Ergebnisse werden unten in der Tabelle 1 gezeigt, wo es offensichtlich wird, dass die Sterilisierung per se die Denaturierungstemperatur des Kollagenmaterials herabsetzt. Alle Temperaturen, die in der Tabelle 1 gezeigt werden, sind in Grad Celsius ausgedrückt.

Tabelle 1

Wirkung der Sterilisierung auf die Wärmestabilität des Kollagens				
Materialsorte	Anfang Spitze	Ende Spitze	Spitze	Einsetzen
Kontrolle (nicht sterilisiert)	Temp. 36,4	Temp. 59,9	Temp. 44,2	Temp.* 39,6
Gamma-sterilisiert	28,3	52,1	38,7	33,0
Mit Elektronenstrahlen sterilisiert	31,3	50,0	39,4	35,4
Mit ETO sterilisiert	35,0	57,1	40,9	37,2

* Die Einsetztemperatur ist diejenige Temperatur, bei welcher die Tangente an dem Wendepunkt die Basislinie kreuzt.

Wie die Tabelle 1 zeigt und im Vergleich mit dem Kontrollmaterial beobachtet man, dass die Sterilisierung durch ETO die Heterogenität des Kollagenmaterials nicht verändert, während sowohl die Elektronenstrahlen als auch die Alphastrahlen den heterogenen Charakter des Kollagenmaterials herabzusetzen scheinen (dadurch dass ein geringerer DSC-Abgang angezeigt wird). Die vorhergehenden Beobachtungen in Kombination mit der Herabsetzung des Anfangs der Spitze der Temperaturen bestätigen, dass eine Kettenpaltung bei den Kollagenmolekülen eintritt, wodurch kürzere dreifach geschraubte Abschnitte in die Kollagenfasern eingeführt werden. Diese kürzeren Abschnitte wickeln sich leichter während einer Erwärmung aus.

Wie oben erörtert worden ist, verändert die Sterilisierung durch ETO das Kollagen auf chemische Weise. Die chemische, aus ETO resultierende Veränderung kann die Stabilität der dreifach geschraubten Abschnitte herabsetzen, so dass die Kollagen-Denaturierung erleichtert wird. Das Thermogramm der Abb. 6 zeigt, dass die Denaturierung von durch ETO sterilisiertem Kollagen bei einer Temperatur anfängt, welche sich unter der normalen Körpertemperatur einer Versuchsperson befindet. Unsere kalorimetrischen Daten helfen folglich bei der Erklärung der Feststellungen der ersten akuten Einführungsstudie, in welcher das Kollagenkissen ein bedeutendes Zusammenschrumpfen bei der Berührung mit der Vorhofwand zeigte. Folglich ist die Kollagensterilisierung durch ETO die am meisten bevorzugte unter den drei untersuchten Sterilisierungsverfahren.

Die untenstehende Tabelle 2 zeigt die bei dem Gebrauch eines vernetzten Kollagenmaterials erhaltenen Ergebnisse, wo alle Temperaturen in Grad Celsius ausgedrückt sind. Die Tabelle 2 zeigt, dass die Vernetzung des Kollagens seine Denaturierungstemperatur erhöht. Die dreifach geschraubte Struktur des Kollagens wird durch die Wasserstoffbindungen stabilisiert, welche wärmeunbeständig sind. Die Einführung von kovalenten Vernetzungen erhöht die Stabilität der dreifachen Spirale und erhöht auf diese Weise die Denaturierungstemperatur. In der vorliegenden Erfindung können physikalische oder chemische Vernetzungsverfahren benutzt werden, um die auf Kollagen beruhenden Materialien zu vernetzen. Zusätzlich zu der Erhöhung der Denaturierungstemperatur steigert die Vernetzung auch den Widerstand des Materials gegen den Bioabbau, unterdrückt seine Antigenität und verbessert seine mechanischen Eigenschaften.

Wie dies oben erörtert worden ist, wurde beobachtet, dass ein bedeutsames Zusammenschrumpfen der Anbringungs-

DE 100 48 068 A 1

- kissen für die Elektrode aus nicht vernetztem Kollagen eintritt nachdem die Kissen in vivo an der Vorhofwand angeordnet worden sind. Solche Verluste bei der dimensionalen Einheitlichkeit wurden als unannehmbar betrachtet. Eine Vernetzung mittels eines wasserlöslichen Cyanamids wurde demzufolge durchgeführt als ein Hilfsmittel, um die Denaturierungstemperatur zu erhöhen und um die Stabilität in vivo des Anbringungskissens für die Elektrode aus Kollagen zu steigern. Das Verfahren der Vernetzung durch Cyanimid wurde ausgewählt wegen der Bequemlichkeit seiner Benutzung und weil die durch Cyanimid vernetzten Kollagenmaterialien im allgemeinen passende Eigenschaften der Bioverträglichkeit beweisen. Unser Ziel war es ein Einsetzen der Denaturierungstemperatur leicht über der Körpertemperatur, zwischen ungefähr 40°C und ungefähr 45°C, zu verwirklichen. Vernetzungsspezifikationen wurden festgesetzt, um den Einfluss zu beschränken welchen die Vernetzung auf die Merkmale des Bioabbaus des Kollagenmaterials haben würde.
- 10 Als nächstes wurden die Kalorimetrietechniken benutzt, um die Optimierung des Vernetzungsverfahrens zu erlauben. Nachdem das Kollagenmaterial verschiedene Konzentrationen des ausgewählten Vernetzungsreagens ausgesetzt worden waren, wurde die daraus erfolgende Veränderung bei der Denaturierungstemperatur bestimmt (siehe untenstehende Tabelle 2). Vernetzte Materialien wurden ebenso mit ETO sterilisiert, um die Herabsetzung bei der Denaturierungstemperatur zu bestimmen und zu berücksichtigen, welche durch die Sterilisierung mit ETO hervorgerufen wird.
- 15 Bei dem Vernetzungsverfahren, das benutzt wird um die in der untenstehenden Tabelle 2 gezeigten Daten zu erzielen, wurde zuerst ein zwischen 50 × 30 mm messendes Kollagenkissen mit einer Masse von ungefähr 0,5 Grammen in einem Becher aus Polypropylen hydratisiert, welcher 50 ml einer 0,25 M MES Pufferlösung enthielt (auf pH = 5,0 eingestellt durch tropfenweisen Zusatz von NaOH 1 N). Nach 30 Minuten wurde das Kollagenkissen aus der Lösung herausgenommen und sorgfältig auf fuselfreie Tücher gelegt, um es der überflüssigen Pufferlösung zu erlauben, abzutropfen. Als 20 nächstes wurden 50 ml einer 0,25 M MES Pufferlösung (pH = 5,0) vorbereitet, welche die Vernetzungssreagenzien EDC (3-Ethyl-1-(diaminopropyl)cyanamid HCl) und NHS (N-Hydroxysuccinimid) enthielt, und innerhalb von 5 Minuten nach dem Zusatz von EDC und NHS zu der Pufferlösung wurde das Kollagenkissen darin eingetaucht. Die Vernetzung konnte ablaufen während 2 Stunden indem die Pufferlösung einem sanften Schütteln ausgesetzt wurde. Im Anschluss an die Vernetzung wurde das Anbringungskissen für die Elektrode zuerst drei Mal während 15 Minuten in destilliertem Wasser gewaschen, dann in einer NaH₂PO₄ 0,1 M enthaltenden Lösung während 2 Stunden rein gewaschen, und dann drei Mal in destilliertem Wasser während 15 Minuten gespült. Schließlich wurde das überschüssige Wasser, welches das Anbringungskissen für die Elektrode aus vernetztem Kollagen enthielt, daraus abfließen gelassen und bei einer Temperatur von unter -70°C in einen Gefrierapparat gestellt. Sobald es vollständig eingefroren war, wurde das Kollagenkissen über Nacht gefriertrocknet.
- 25

30

Tabelle 2

Wirkung der Vernetzung auf die Wärmestabilität des Kollagens						
	Vernetzungsstufe.		Anfang Spalte	Ende Spalte	Spalte	Einsetzen
	Probe	EDC (µM)	NHS (µM)	Temp	Temp.	Temp.
35	A	60000	24000	66,2	82,2	77,7
40	B	12000	12000	53,8	74,2	65,8
45	C	6000	6000	57,4	67,9	64,0
50	D	3000	3000	56,6	65,4	61,4
55	E	1000	1000	49,2	65,2	54,7
	F	100	100	39,9	65,9	49,9
	G	10	10	38,6	65,2	47,6
	Kontrolle	1	1	36,4	59,9	44,2
						39,6

55 Die der obigen Tabelle 2 entsprechenden Daten werden in der Abb. 7 gezeigt, wo es gezeigt wird, dass eine unverzügliche Erhöhung bei dem Einsetzen der Denaturierungstemperatur in den vernetzten Kollagenmaterialien der vorliegenden Erfindung sogar bei niedrigen Reagenzkonzentrationen eintritt. Wie dies oben erörtert worden ist, steht eine Erhöhung bei der Denaturierungstemperatur unmittelbar in Beziehung mit einem gesteigerten Widerstand der Biodegradation. Auf diese Weise wurde eine zwischen ungefähr 43°C und ungefähr 45°C schwankende Anfangstemperatur bestimmt, bei welcher die Denaturierung beginnt einzutreten, um zufriedenstellende Ergebnisse in mindestens einigen Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung zu gewährleisten. Im Lichte solcher Erwägungen wurden weitere Versuche unter Einsatz von Kollagenmaterialien durchgeführt, welche den Bedingungen und Spezifierungen gemäß Probe F in Tabelle 2 entsprachen. Materialien, welche den Bedingungen und Spezifierungen der Probe F entsprachen wurden ausgewählt, eher als diejenige die der Probe G entsprachen, weil die Sterilisierung durch ETO die Temperatur bei welcher das Einsetzen der Denaturierung stattfindet herabsetzt.

60 Als nächstes wurden die Wirkungen der Sterilisierung durch ETO auf das Anbringungskissen für die Elektrode aus vernetztem Kollagen durch Kalorimetriehilfsmittel bestimmt. Die untenstehende Tabelle 3 zeigt die erzielten Ergebnisse,

DE 100 48 068 A 1

bei welchen alle Temperaturen in Grad Celsius ausgedrückt sind.

Tabelle 3

Wirkung der Sterilisierung auf die Wärmestabilität des Kollagens				
Materialart	Anfang Temp.	Ende Spitze Temp	Spitze Temp.	Einsetzen Temp.*
Vernetztes F (nicht sterilisiert)	39,4	61,7	49,2	43,7
Vernetztes F (durch ETO sterilisiert)	38,6	61,7	48,3	41,6

Im Zusammenhang mit den in der obigen Tabelle 2 gezeigten Ergebnissen zeigt Tabelle 3, dass die Vernetzung des Kollagens der Anbringungskissen für die Elektrode, bei welcher die Bedingungen und Spezifizierungen für die Probe F zum Einsatz kommen, zu Denaturierungstemperaturen des Kollagens führen, welche in vivo das Zusammenschrumpfen des Anbringungskissens für die Elektrode der vorliegenden Erfindung ausschließen oder doch zumindest stark behindern.

Als nächstes bestimmten wir durch in vitro Verdauungsmittel des Kollagens, ob das vernetzte Kollagenmaterial der vorliegenden Erfindung, das gemäß den optimalen oben beschriebenen Vernetzungstechniken und Parametern hergestellt worden ist, die Enzymabbaprofile bezüglich der nicht vernetzten Kontrollkollagenmaterialien merklich beeinträchtigt. Zu diesem Zweck erstellten wir Enzymabbaprofile für nicht vernetzte Kontrollkollagenmaterialien ebenso wie für Kollagenmaterialien, die gemäß der Spezifizierungen und dem Verfahren für die oben beschriebene, vernetzte Kollagenprobe F hergestellt worden sind.

Unsere experimentellen Verfahren für die Kollagenverdauung in vitro waren wie folgt. Zuerst wurde das Gewicht eines einzelnen Kollagenstreifens aufgezeichnet. Es wurde eine Kollagenasevorratslösung vorbereitet, worauf unverzüglich 5 ml Aliquote bei einer unter -18°C liegenden Temperatur eingefroren wurden. Die Kollagenasevorratslösung war eine gepufferte Lösung aus Tris-HCl 0,1 M (Sigma Chemie, Bornem, Belgien) mit einem pH von 7,4, welche folgende Bestandteile enthielt: 5 mM CaCl₂ (Acros Chimica, Geel, Belgien), 0,05 mg/ml NaN₃ (Merck-Schuchardt, Darmstadt, Deutschland) und 10 U/ml Kollagenase (EC 3.4.24.3; von Clostridium histolyticum: IA-Typ, 550 Einheiten/mg Feststoff; Sigma Chemie, Bornem, Belgien). Vor der Anwendung wurden die Aliquoten aufgetaut. Die Kollagenstreifen (n = 3; ungefähr 0,05 g) wurden einer Kollagenaseverdauung durch Eintauchen der einzelnen Streifen in 5 ml der Kollagenaselösung bei 37°C unterworfen (Kollagenase: Kollagen = 1 U/mg). Nach einer Stunde wurde die Kollagenaseverdauung durch den Zusatz von 0,5 ml von EDTA 0,25 M (99%; Acros Chimica, Geel, Belgien) beendet. Daraufhin wurden die Streifen drei Mal während 5 Minuten in Tris-HCl 0,1 M mit einem pH von 7,4 gespült, danach wurden die Streifen drei weitere Mal während 5 Minuten in destilliertem Wasser rein gespült. Schließlich wurden die Streifen während 2 Stunden bei ungefähr -80°C eingefroren und über Nacht gefriertrocknet. Danach wurde das Gewicht eines jeden Streifens bestimmt und der Gewichtsverlust eines jeden aufgezeichnet. Die Verdauung wurde wie oben fortgesetzt bis die vollständige Auflösung der Kollagenstreifen eingetreten war.

Abb. 8 zeigt die Abbauprofile, die für die Kontrollproben (d. h. nicht vernetzt) des Kollagens und für die vernetzten Kollagenproben erhalten worden sind, welche gemäß den Bedingungen und Spezifizierungen für die Probe F hergestellt worden sind. Abb. 8 zeigt, dass die vernetzten Kollagenproben der vorliegenden Erfindung leicht länger brauchen um abzubauen als die nicht vernetzten Kollagenproben. Die Erhöhung bei der Dauer der Abbaudauer bleibt jedoch sehr gering. Eine solche leichte Erhöhung der Abbaudauer deckt sich mit unserem anfänglichen Ziel der Einführung eines Vernetzungsgrades in das Kollagen, Grad welcher die Merkmale des Bioabbaus des Kollagens nicht merklich beeinflusst.

Ein anderes beobachtetes Merkmal der vernetzten Kollagenproben im Vergleich zu den nicht vernetzten Proben besteht darin, dass der Abbau schien zu einem Verfahren einer Oberflächenerosion bei den vernetzten Proben umgewandelt zu werden (im Gegensatz zu dem bei den nicht vernetzten Proben beobachteten Verfahren einer Massenerosion). Im Gegensatz zu der frühen Zerstückelung, die bei den nicht vernetzten Kontrollproben beobachtet wurde, behielten die vernetzten Proben ihre originalen Gestalten beinahe bis zum Ende eines jeden Versuchs. Solche Abbaumerkmale der vernetzten Kollagenmaterialien können äußerst vorteilhaft in Bezug auf die Behaltung der dimensionalen Vollständigkeit eines Kollagenkissens während der funktionellen Lebensdauer einer eingepflanzten, temporären Defibrillationsleitung sein.

In Übereinstimmung mit den vorhergehenden Beobachtungen und Lehren scheinen die Anbringungskissen für die Elektrode aus Kollagen viel geeigneter zum Gebrauch bei temporären, eingepflanzbaren Defibrillationsleitungen zu sein, als die Anbringungskissen für die Elektrode aus PTFE-Filz gemäß dem Stand der Technik. Ein bedeutender Vorteil des Anbringungskissens für die Elektrode aus Kollagen gemäß der vorliegenden Erfindung besteht in der Tatsache, dass ein Kollagenkissen in dem Körper mit der Zeit resorbiert wird, so dass gegebenenfalls kein Fremdmaterial in dem Körper zurück bleibt. Außerdem kann die Veränderung des Grades oder des Ausmaßes der Vernetzung, welche in dem Kollagen eintreten darf, als eine Technik zur Kontrolle der Geschwindigkeit benutzt werden, mit welcher der Abbau des Anbringungskissens für die Elektrode der vorliegenden Erfindung vor sich geht, wenn sie in dem menschlichen Körper einge-

DE 100 48 068 A 1

pflanzt ist.

Noch ein anderer Vorteil des Anbringungskissens für die Elektrode aus Kollagen der vorliegenden Erfindung besteht in der bewiesenen Verbesserung der erhöhten Leitfähigkeit (oder herabgesetzten Impedanz), die mit einem Anbringungskissen für die Elektrode aus Kollagen gegenüber einem Anbringungskissen für die Elektrode aus PTFE-Filz erhalten wird. Außerdem, obwohl die Leitfähigkeit des Anbringungskissens für die Elektrode aus Kollagen ähnlich wie derjenige eines nackten Drahtes ist, hilft eine bevorzugte Ausführungsform des Kollagenkissens für die Elektrode der vorliegenden Erfindung die Gewebebeschädigung auf ein Minimum zurückzuführen, weil es der Vorhofwand nicht gestattet unmittelbar in Berührung zu kommen mit der Defibrillationselektrode (welche in einer Matrix aus umhüllendem Kollagen eingelagert ist, siehe Abb. 4).

- 10 Die Abb. 9 zeigt ein Verfahren der vorliegenden Erfindung zur Herstellung einer temporären Defibrillationsleitung. Nachdem das Anbringungskissen für die Elektrode aus Kollagen vernetzt, gefriertrocknet, und auf die passenden Dimensionen zugeschnitten worden ist, wird der Elektrodendraht/Leiter 30/21 am aller liebsten unter Einsatz einer Nadel durch die Kollagenmatrize gewebt. Nachdem der Elektrodendraht 30/Leiter 21 auf eine geeignete Weise an dem Anbringungskissen für die Elektrode 33 angeordnet worden ist, werden der abbrechbare Steckerzusammenbau 4 und seine entsprechende durchdringende Nadel an dem proximalen Ende 4 des Leitungskörpers angefetzt.

Gemäß Abb. 2, wenn der Elektrodendraht 30/mindestens ein elektrischer Leiter 21 mit Hilfe einer Nadel durch die Kollagenmatrize des Anbringungskissens für die Elektrode 33 eingefädelt wird, wird das Anbringungskissen für die Elektrode aus Kollagen in Bereiche A und B unterteilt, um dem Elektrodendraht/Leiter 21 zu erlauben von Hand erneut in die Kollagenmatrix in einer verschiedenen Richtung oder Orientierung eingesetzt zu werden.

- 20 In einer anderen Ausführungsform und in einem anderen Verfahren der vorliegenden Erfindung wird der Elektrodendraht 30/mindestens ein elektrischer Leiter 21 passend in einer Aufbaugussform für eine Elektrode eingerichtet und orientiert, und eine Kollagen enthaltende Lösung wird darin gegossen, welche mindestens teilweise, wenn nicht vollständig, den Elektrodendraht 30/mindestens einen elektrischen Leiter 21 umgibt oder ummantelt. Nachdem es einer geeigneten Vernetzung, Dehydrierungs- und/oder Gefriertrocknungsbehandlung unterzogen worden ist, wird das die Elektrode 30/den Leiter 21 enthaltende Anbringungskissen für die Elektrode aus Kollagen aus der Gussform entfernt und die Leitung wird irgendeinem weiteren Verfahren unterworfen, welches erfordert sein kann.

- 25 Bezieht man sich jetzt auf die Abb. 1 und 10, so gestaltet sich ein Verfahren zur Einpflanzung der Leitung 1 gemäß einem Verfahren der vorliegenden Erfindung wie folgt. Das Anbringungskissen für die Elektrode 33 wird an den Vorhof 8 angenäht indem man Nähzonen 35 vorsieht. Als nächstes wird die Steckeranordnung 4 an einer Stelle abseits von der Kerbe unter Einsatz einer abbrechbaren Nadel und eines in der Technik bekannten Stiftzusammenbaus nach außen gebracht (siehe zum Beispiel das U.S. Patent № 5.527.358, das "Temporary Medical Electrical Lead" von Mehmanesh et al. betitelt ist). Die Nadel wird gebraucht, um die Haut von innen nach außen zu durchdringen, wie auch der Stiftzusammenbau. Sobald die Leitung 1 zufriedenstellend an den Vorhof angenäht worden ist, wird der Stiftzusammenbau freigelegt und die Leitung wird mit dem externen Pulsgenerator 2 verbunden. Die Kerbe in dem Patienten kann dann geschlossen werden. In diesem Augenblick kann die Leitung 1 therapeutische elektrische Pulse an den Vorhof 8 liefern, einschließlich der Pulse für Defibrillation, Kardioversion oder Schrittmacherbehandlung. Es sei bemerkt, dass in der vorliegenden Erfindung ein einpflanzbarer Pulsgenerator durch den externen Pulsgenerator ersetzt werden kann.

- 30 Ein wichtiger Aspekt der Leitung der vorliegenden Erfindung besteht in der Bequemlichkeit, mit welcher dieselbe aus einem Patienten entfernt werden kann, welchen sie eingepflanzt worden war. Der Leiter 21/die Elektrode 30 wird in dem Anbringungskissen 33 so montiert, dass dieselben durch die Anwendung von Zug- oder sanften Ziehkräften entfernt werden können, sogar nachdem sie eingepflanzt worden sind. Das heißt, dass das distale Ende des Leiters 21, der an dem Anbringungskissen angebracht ist, durch die Aufwendung einer Zugkraft über das proximale Ende 5 der Leitung 1 sachte entfernt werden kann. Gemäß einer Alternative und in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren, wie etwa der Zeitdauer für welche das Anbringungskissen 33 im Innern des Patienten eingepflanzt worden ist, und dem Grad der Vernetzung den man bei dem Anbringungskissen 33 während dem Herstellungsverfahren zugelassen hat, kann die Entnahme des Leiters 21 aus dem Patienten erfolgen, wobei wenig Zugkraft aufgebracht werden muss, da zu dem Moment wo der Leiter 21 aus dem Patientenkörper herausgezogen wird das Elektrodenkissen 33 in dem Körper des Patienten resorbiert oder aufgelöst worden ist.

- 35 Wir kehren uns jetzt wichtigen Aspekten der vorliegenden Erfindung zu, welche das laden und Ausliefern von Arzneimitteln betreffen, wobei das Anbringungskissen für die Elektrode zuerst mit einer oder mit mehreren therapeutischen, infektionsbekämpfenden und/oder schmerzlindernden Arzneien beladen wird, bevor die Leitung in einen Patienten eingepflanzt wird. Sobald das Anbringungskissen für die Elektrode gemäß der vorliegenden Erfindung an dem Herzen eines Patienten befestigt worden ist, werden die in das Kissen eingebrachten Arzneien unverzüglich in das unmittelbar daneben liegende Herzgewebe freigesetzt, entweder augenblicklich oder mit einer vorherbestimmten, kontrollierten Geschwindigkeit, um dadurch das Auftreten von Arrhythmien zu hemmen oder herabsetzen, Schmerzen herabzusetzen, das Auftreten von Infektionen zu hemmen oder herabsetzen, irgendeine Kombination der vorhergehenden Behandlungen zu bewirken, und dergleichen. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthält das Anbringungskissen für die Elektrode. Welche mit Arznei beladen ist, das vernetzte, oben beschriebene Kollagen.

- 40 Beispiele von Antiarrhythmiearzneien, die zum Gebrauch bei der Beladung der bioabbaubaren Anbringungskissen der vorliegenden Erfindung geeignet sind, umfassen Chinidin, Procainamid, Disopyramid, (Norpace), Lidocaine (Xylocaine), Mexiletin (Mexitil), Propafenon (Rhythmol), Flencainid, beta-adrenergische Antagonisten, Bretylium (Bretylol), Sotalol (Betapace), Amiodarone (Cordarone), Ibutilid (Corvert), Verpamil (Calan Isoptin), Diltazem (Cardizem) und Adenosin (Adenocard), sie werden aber nicht darauf begrenzt.

- 45 Beispiele von nicht steroidalen infektionshemmenden Arzneien, die zum Gebrauch bei der Beladung der bioabbaubaren Anbringungskissen der vorliegenden Erfindung geeignet sind, umfassen Aspirin, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Meclofenamat, Naproxen, Phenylbutazon, Piroxicam und Sulindac, sie werden aber nicht darauf begrenzt. Beispiele von steroidale, schmerzlindernden Arzneien, die zum Gebrauch bei der Beladung der bioabbaubaren Anbringungskissen der vorliegenden Erfindung geeignet sind, umfassen Beclomethason, Betamethason, Dexamethason, Dexametha-

DE 100 48 068 A 1

sonphosphathydrocortison (Cortisol) und Prednison, sie werden aber nicht darauf begrenzt.

Beispiele von antibiotischen Arzneien, die zum Gebrauch bei der Beladung der bioabbaubaren Anbringungskissen der vorliegenden Erfindung geeignet sind, umfassen Penicillin (d. h. Methicillin, Ampicillin, Oxacillin), Cephalosporine, Aminoglykoside (d. h. Gentamycin, Tobramycin, Streptomycin), Vancomycin, Erythromycin, Tetracyclin, und Chloramphenicol, sie werden aber nicht darauf begrenzt.

Beispiele von noch anderen Arzneisorten oder Stoffen, die in die bioabbaubaren Anbringungskissen für die Elektrode der vorliegenden Erfindung geladen werden können, umfassen lokale Anästhetika und schmerzlindernde Mittel, Stoffe für eine lokalisierte Gentherapie (wie etwa diejenige, die DNS, RNS, Virenträger und dergleichen enthalten) und angiogenische Arzneien (wobei Wachstumsfaktoren, wie etwa vaskulärer, endothelialer Wachstumsfaktor und Wachstumsfaktor des Fibroblastes eingeschlossen sind), sie werden aber nicht darauf begrenzt.

Das bioabbaubare Anbringungskissen für die Elektrode gemäß der vorliegenden Erfindung kann mit einer gewünschten Arznei gemäß mindestens sechs verschiedenen Verfahren beladen werden:

- (a) Anordnung von Mikrokugeln in dem Anbringungskissen aus Kollagen (oder aus einem anderen Material), wobei die Mikrokugeln eine vorherbestimmte Menge einer gewünschten Arznei enthalten und, wobei dieselbe mit einer vorherbestimmten Geschwindigkeit durch die Berührung mit den Körperflüssigkeiten eines Patienten freigesetzt wird; 15
- (b) Suspension von Kollagen (oder von einem anderen Material) in einer Lösung, Zusatz der gewünschten wasserlöslichen Arznei in einer geeigneten Menge zu der Lösung, Gefrieren oder Dehydratisieren der Lösung, Gefriertrocknen des resultierenden Materials und Bildung aus demselben eins Anbringungskissens für die Elektrode aus Kollagen (oder aus einem anderen Material); 20
- (c) Suspension von Kollagen (oder von einem anderen Material) in einer Lösung Zusatz der erwünschten nicht wasserlöslichen Arznei in einer geeigneten Menge zu der Lösung, Gefrieren oder Dehydratisieren der Lösung, Gefriertrocknen des resultierenden Materials und Bildung aus demselben eines Anbringungskissens für die Elektrode aus Kollagen (oder aus einem anderen Material); 25
- (d) Durchnässen eines Anbringungskissens aus Kollagen (oder aus einem anderen Material) in einer Lösung, die eine gewünschte, drin in Lösung suspendierte Arznei enthält, Entnehmen des Kissens aus der Lösung und Trocknen desselben und Wiederholung der Schritte des Durchnässens und Trocknens eine genügende Anzahl von Malen, bis die gewünschte Arzneimenge in dem Anbringungskissen für die Elektrode aufgesaugt worden ist; 30
- (e) Kovalente Kupplung oder Bindung der gewünschten Arznei in der Matrix des Anbringungskissens für die Elektrode aus Kollagen, (oder aus einem andern Material), wobei die Arznei eine gewünschte funktionelle Gruppe besitzt, welche sich mit einer entsprechenden funktionellen Gruppe des Kollagens bindet, und 35
- (f) Anordnung einer mit der gewünschten Arznei beladene Paste oder Creme auf und in der Matrix eines Anbringungskissens für die Elektrode aus Kollagen (oder aus einem anderen Material), Anordnung einer solchen Creme am liebsten auf derjenigen Seite des Anbringungskissens für die Elektrode aus Kollagen (oder aus einem anderen Material), welche geformt ist um mit dem Herzen in Berührung zu sein.

Wenn das erfindungsgemäße, abbaubare Anbringungskissen, welches mit Arznei beladen ist, für eine Elektrode entsprechend dem zweiten, oben beschriebenen Vorbereitungsverfahren zubereitet wird, dann wird die wasserlösliche, in das Kissen bzw. die Unterlage geladene Arznei freigesetzt sobald als oder kurz nachdem das Kissen in Berührung mit den Körperflüssigkeiten des Patienten gekommen ist. Die Arzneien, die in das Kissen geladenen sind, werden als solche in die Körperflüssigkeiten freigesetzt, welche die Stelle umgeben an welcher das Anbringungskissen für die Elektrode an dem Herzen des Patienten festgemacht worden ist. Wasserlösliche Arzneien können bei die Bildung des Anbringungskissens für die Elektrode benutzt werden, um das Freisetzen von fast der ganzen in dem Kissen enthaltenen Arznei in die Körperflüssigkeit des Patienten innerhalb von 24 Stunden oder so, anschließend an die Einpflanzung, zu erlauben.

Auf eine hiermit im Widerspruch stehenden Weise, wenn das mit Arznei beladene Anbringungskissen für die Elektrode aus Kollagen (oder aus einem anderen Material der vorliegenden Erfindung gemäß dem dritten, oben beschriebenen Vorbereitungsverfahren zubereitet worden ist, dann kann die nicht wasserlösliche, in das Kissen geladene Arznei so konfiguriert sein, dass sie freigesetzt wird wenn derjenige Teil des Kissens, in welchem sie vorläufig oder befestigt ist, beginnt sich abzubauen oder in den Körperflüssigkeiten aufzulösen. Mit anderen Worten, als gewisse Teile des Kissens sich auflösen und mit Körperflüssigkeiten in Berührung treten, werden die in diesem Teil enthaltenen Arzneien freigesetzt. Nicht wasserlösliche Arzneien können gebraucht werden, um ein relativ lange andauerndes Freisetzen der in dem Kissen enthaltenen Arzneien zu gewährleisten, wobei das Freisetzen durch Zelleneintritt in das Kissen und Bioabbau desselben vermitteln wird.

Gemäß der besonderen vorliegenden Anwendung können auf Salzen oder auf keinen Salzen basierende Varianten der verschiedenen Arzneien während des Chargierens der Arzneien und der erfindungsgemäßen Elektrodenvorbereitungsschritte benutzt werden, um dadurch die zeitliche Geschwindigkeit zu kontrollieren mit welcher die Arznei freigesetzt wird, nachdem das Anbringungskissen für die Elektrode in einen Patienten eingepflanzt worden ist. Wenn die in das Kissen zu ladende Arznei während des Chargierens der Arznei und den Vorbereitungsverfahren des Kissens in einem Lösungsmittel aufgelöst werden, kann es dem Lösungsmittel erlaubt werden lediglich zu verdämpfen nachdem die Arznei darin in Lösung gebracht worden ist. Andere Medien wie Wasser, etwa Alkohol, Äther und Lösungsmittel können benutzt werden bei den Verfahren zum Chargieren der Arznei und zur Vorbereitung des Anbringungskissens für die Elektrode gemäß der vorliegenden Erfindung.

Ein Anbringungskissen für die Elektrode der vorliegenden Erfindung, welches aus Kollagen besteht und mit Arznei beladen ist, kann so ausgelegt und geformt werden, dass die äußere, Oberfläche des kollagenhaltigen Kissens, die nicht mit dem Herzen eines Patienten in Berührung kommt, weniger durchlässig für den Durchgang von Körperflüssigkeiten durch dasselbe als die innere kollagenhaltige Oberfläche des Kissens, die nicht mit dem Herzen eines Patienten in Berührung kommt. Bei einer solchen Konfiguration eines Anbringungskissens für die Elektrode der vorliegenden Erfindung,

DE 100 48 068 A 1

bei welcher das Kollagenmaterial, das die innere Oberfläche des Kissens bildet, breitere Zwischenräume aufweist und weniger dicht ist als das Kollagenmaterial, das die äußere Oberfläche des Kissens bildet, (welche kleinere Zwischenräume besitzt und dichter ist), werden die in die Matrix des Kissens geladenen Arzneien vorzugsweise auf die Herzwand gezielt und gerichtet, wodurch die Menge der in das Kissen geladenen Arznei herabgesetzt werden kann, welche durch Körperflüssigkeiten von der beabsichtigten Behandlungsstelle weggeführt und an einen anderen Orten im Körper gebracht werden kann.

Ein weiterer Vorteil einer solchen Ausführungsform des Anbringungskissens für die Elektrode aus Kollagen der vorliegenden Erfindung, welche mit Arznei beladen wird, besteht darin, dass die dichtere äußere Kollagenoberfläche nur wenig Affinität oder Haftmerkmale für die Perikardialtasche zeigt; eine temporäre Leitung der vorliegenden Erfindung wird in typische Weise so eingepflanzt, dass das Anbringungskissen für die Elektrode im Innern der Perikardialtasche so lokalisiert wird, dass ihre äußere Seite gegen die Perikardialtasche gerichtet ist. Es ist therapeutisch vorteilhaft dass die äußerer Oberfläche nicht an dem Perikard haftet oder klebt.

Weitere Informationen und Lehren bezüglich der bioerodierbaren Materialien, der bioabbaubaren Materialien, besonderer Arzneien, Arzneichargieren und Zubereitungstechniken: Kollagenbildung und technischer Einsatz sowie therapeutische Mengen, können in einer oder in mehreren der folgenden, erteilten Patente nachgelesen werden:

- U.S. Patent № 4.913.903 für "Post-Surgical Applications for Bioerodable Polymers" von Sudman et al.;
U.S. Patent № 5.876.452 für "Biodegradable Implant" von Anthanasiou et al.;
U.S. Patent № 5.851.229 für "Bioresorbable Sealants for Porous Vascular Grafts" von Lentz et al.;
U.S. Patent № 5.833.651 für "Therapeutic Intraluminal Stents" von Donovan et al.;
U.S. Patent № 5.833.665 für "Polyurethane-Biopolymer Composite" von Bootman et al.;
U.S. Patent № 5.739.176 für "Biodegradable In-Situ Forming Implants and Methods of Making Same" von Dunn et al.;
U.S. Patent № 5.733.950 für "Biodegradable In-Situ Forming Implants and Methods of Producing Same" von Dunn et al.;
U.S. Patent № 5.733.563 für "Albumin Based Hydrogel" von Fortier;
U.S. Patent № 5.731.005 für "Hydrogel-Based Microsphere Drug Delivery Systems" von Ottoni et al.;
U.S. Patent № 5.679.377 für "Protein Microspheres and Methods of Using Them" von Bernstein et al.;
U.S. Patent № 5.660.854 für "Drug Releasing Surgical Implant or Dressing Material" von Haynes et al.;
U.S. Patent № 5.660.848 für "Subdermally Implantable Device" von Moo-Yong;
U.S. Patent № 5.635.493 für "Methods and Compositions für Poly-Beta-N-Acetylglucosamine Chemotherapeutics" von Vourakis et al.;
U.S. Patent № 5.618.563 für "Biodegradable Polymer Matrices for Sustained Delivery of Local Anesthetic Agents" von Berde et al.;
U.S. Patent № 5.487.895 für "Method for Forming Controlled Release Polymeric Substrate" von Dapper et al.;
U.S. Patent № 5.387.419; U.S. Patent № 5.466.233 für "Tack for Intraocular Drug Delivery and Method for Inserting and Removing Same" von Weiner et al.;
U.S. Patent № 5.387.419 für "System für Controlled Release of Antiarrhythmie Agents" von Levy et al.;
U.S. Patent № 5.340.849 für "Biodegradable In-Situ Forming Implants and Methods for Producing the Same" von Dunn et al.;
U.S. Patent № 5.154.182 für "Drug or Steroid Releasing Patch Electrode for an Implantable Arrhythmia Treatment System" von Moaddeb;
U.S. Patent № 5.128.326 für "Drug Delivery Systems Based on Hyalumans Derivatives Thereof and Their Salts and Methods of Producing Same" von Balazs et al.;
U.S. Patent № 4.938.763 für "Biodegradable In-Situ Forming Implants and Methods of Producing the Same;"
U.S. Patent № 4.913.903 für "Post-Surgical Applications for Bioerodable Polymers" von Sudmann et al.;
U.S. Patent № 4.584.188 "Hydrogels" von Graham;
U.S. Patent № 4.450.150 für "Biodegradable Implantable Drug Delivery Depots and Method for Preparing and Using Same" von Sidman and
U.S. Patent № 4.351.337 für "Biodegradable Implantable Drug Delivery Device and Process for Preparing and Using Same" von Sidman.

Mindestens einige der Materialien, Vorrichtungen oder Verfahren, die in den oben dargelegten Patenten offenbart worden sind, können vorteilhafterweise in Übereinstimmung mit den Lehren der vorliegenden Erfindung modifiziert werden.

Die Abb. 10 stellt ein Flussdiagramm eines Verfahrens für die Herstellung einer Ausführungsform eines Anbringungskissens für die Elektrode der vorliegenden Erfindung vor, welche mit Arznei beladen wird. Irr der Abb. 10 fängt das Verfahren der Herstellung einer Ausführungsform eines Anbringungskissens für die Elektrode, welche mit Arznei beladen wird mit der Erlangung des Kollagens von einer geeigneten medizinischen Qualität. Bei Zimmertemperatur wird ein Gramm Kollagen in 100 g Essigsäure aufgelöst und langsam gerührt, um 90 ml einer Suspension von Kollagen zu bilden, welche 1 Gew.% Kollagen enthält. 10 Milligramm Aminodarosalzsäure werden zu 90 Milligramm Ethanol hinzugefügt, um 10 ml einer Arzneilösung zu bilden, welche dann zu den 90 ml der Kollagensuspension hinzugefügt werden. Nach dem Vermischen und Umrühren der resultierenden Lösung wird die Kollagen enthaltende Lösung in eine Gießform aus Metall von 6 cm mal 6 cm gegossen, und dann unter Einsatz von herkömmlichen Verfahren gefroren und gefriertrocknet. Nach dem Gefriertrocknen wird der Schwamm aus Kollagen während 30 Sekunden zwischen zwei Platten zusammengedrückt, welche auf 80 Grad Celsius erwärmt sind und einen Druck von 180 Bar ausüben, um ein Kollagenkissen mit einer Breite von 3 mm herzustellen. Danach wird das zusammengedrückte Kollagenkissen auf die angemessene Größe zugeschnitten und die anderen Komponenten, die eine Leitung der vorliegenden Erfindung enthalten, werden zusammengestellt und an das Kissen befestigt, dies in Übereinstimmung mit den oben offebarten Lehren.

Die vorhergehenden spezifischen Ausführungsformen erläutern die Praxis der Erfindung. Es muss deshalb verstanden werden, dass andere Hilfsmittel, die dem Fachmann bekannt sind oder hierin offenbart werden, benutzt werden können, ohne dass man von der Erfindung oder dem Geltungsbereich der beigefügten Ansprüche abweicht. Zum Beispiel wird die

DE 100 48 068 A 1

vorliegende Erfindung nicht beschränkt auf den Einsatz irgendeiner spezifischen Struktur der temporären Leitung oder Elektrode für die Defibrillation oder die Schrittmacherbehandlung, welche ausdrücklich in der Zeichnungen gezeigt werden sind. Das Anbringungskissen für die Elektrode der vorliegenden Erfindung braucht nicht aus Kollagen hergestellt zu werden, aber es kann aus irgendeinem passenden, abbaubaren, bioverträglichen Material gebildet werden, welches im Wesentlichen dieselbe Funktion wie die Anbringungskissen für die Elektrode aus Kollagen gewährleistet, welche eindeutig hierin offenbart worden sind. Obwohl vernetzte Kollagene für das Anbringungskissen für die Elektrode der vorliegenden Erfindung bevorzugt werden, können nicht vernetzte Kollagenmaterialien ebenso benutzt werden. Zusätzlich braucht die Stimulationselektrode, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung benutzt wird, kein einzelner Draht oder einzelne Elektrode zu sein, welche an einem einzelnen, elektrischen Leiter befestigt werden. Der Fachmann wird sofort verstehen, dass viele Änderungen und Auswechselungen der bekannten Strukturen des elektrischen Leiters/der Reizungselektrode bei der vorliegenden Erfindung mit Erfolg benutzt werden können.

Die vorliegende Erfindung ist auch nicht auf den Gebrauch zusammen mit temporären Defibrillations- oder Kardioversionsleitungen beschränkt, sondern sie kann ebenfalls benutzt werden für eine temporäre Schrittmacherbehandlungsleitung bei Bradykardienanwendungen, für eine bloße Herzföhlerleitung, für eine fötale Überwachungs- und/oder Fühlerleitung, für eine fluorfreie Leitung, für eine Ballonleitung oder für eine Leitung zum Einsatz bei der Stentimplantation oder bei anderen chirurgischen Verfahren, wo eine kardiale Unterstützung, Schrittmacherunterstützung oder Defibrillation erforderlich sind.

In den Ansprüchen sind die Mittel und die Funktionsklauseln dazu bestimmt, die hierin beschriebenen Strukturen abzudecken, welche die angeführten Funktionen und deren Äquivalente durchzuführen in der Lage sind. Mittel und Funktionsklauseln in den Ansprüchen sind nicht dazu bestimmt bloß auf strukturelle Äquivalente beschränkt zu werden, sondern sie sind auch dazu bestimmt die Strukturen zu umfassen, welche im Rahmen der beanspruchte Kombination gleichwertig funktionieren.

Alle gedruckten Veröffentlichungen und Patente, die oben erwähnt worden sind, werden hierdurch als Referenz hierin eingeschlossen, eine jede in ihrer jeweiligen Gesamtheit.

Patentansprüche

1. Temporäre, medizinische, elektrische Leitung für die Schrittmacherbehandlung oder Defibrillation des Herzens eines Patienten, wobei die Leitung mit einem distalen und einem proximalen Ende ausgestattet ist und ferner aufzuweisen hat:

- (a) einen Leitungskörper mit proximalen und distalen Enden, sowie mit:
 - (i) mindestens einem elektrischen Leiter mit proximalen und distalen Enden;
 - (ii) einem isolierenden Mantel, der aus einem bioverträglichen und elektrisch isolierenden Material gebildet wird, wobei sich der Mantel über wenigstens Stücke des mindestens einen elektrischen Leiters erstreckt und dieselben bedeckt;
- (b) einen elektrischen Steckerzusammenbau, der an dem proximalen Ende von mindestens einem elektrischen Leiter zur Verbindung mit einem Gerät befestigt ist, welches in der Lage ist Überschrittmacherbehandlungs- oder Defibrillationspulse durch denselben zu liefern,
- (c) eine Anbringungsunterlage, oder ein Anbringungskissen, für eine Elektrode, welche in der Nähe des distalen Endes des Leitungskörpers angeordnet ist, wobei mindestens ein distales Ende des mindestens einen elektrischen Leiters und ein Elektrodenelement, das an dem distalen Ende des mindestens einen elektrischen Leiters befestigt ist, an der Anbringungsunterlage für die Elektrode befestigt sind oder in demselben integriert sind, wobei die Anbringungsunterlage für die Elektrode ein bioabbaubares, bioverträgliches, in den menschlichen Körperflüssigkeiten lösliches Material enthält, wobei das Material eine Matrix mit offener, darin eingeordneten Leerstellen oder Räumen bildet, und
- (d) eine Arznei zur Behandlung eines medizinischen Zustandes des Herzens des Patienten, wobei die Arznei in mindestens Teilen der Matrix integriert ist oder in bzw. auf denselben angeordnet ist, wobei die Arznei in die Körperflüssigkeiten freigesetzt wird nachdem die Unterlage ins Innere des Körpers des Patienten angrenzend an das Herz eingepflanzt worden ist.

2. Temporäre, medizinische, elektrische Leitung gemäß Anspruch 1, in welcher das bioabbaubare, bioverträgliche Material Kollagen enthält.

3. Temporäre, medizinische, elektrische Leitung gemäß Anspruch 1, in welcher das bioabbaubare, bioverträgliche Material vernetztes Kollagen enthält.

4. Temporäre, medizinische, elektrische Leitung gemäß Anspruch 1, in welcher das bioabbaubare, bioverträgliche Material ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus: Albumin, Seide, Poly(L)-lysin, Fibrin, Elastin, Hyaluronsäure, Salze der Hyaluronsäure, Glycoaminoglykane, Polysaccharide, Polymilchsäure, Polyhydroxybutyrat, Polyeslenamide, Keratin, Chondroitinsulfate, Dermatansulfat, Karatansulfat, Heparan, Heparansulfat, Heparanersatz, Cellulose, Cellulosederivate, Stärke, Gelatine, Dextran, Dextransederivate, Heparin, Heparinersatz, Chitin, Chitosan, aliphatisches Polyester, Polyamide, Polyesteramide, Polyorthoester, Polyanhydrid, Polyphosphazene, Polyglykolsäure, Poly(L-Milchsäure), Poly(DL-Milchsäure), Poly(p-Dioxanon), Poly(p-Caprolacton), Poly(3-Hydroxypropiionsäure), Poly(3-Hydroxybuttersäure), Poly(α -Äpfelsäure), Poly(β -Äpfelsäure), Polyserinester, synthetische Äquivalente oder Derivate der vorgenannten Produkte und Kombinationen und Mischungen der vorgenannten Produkte.

5. Temporäre, medizinische, elektrische Leitung gemäß Anspruch 1, in welcher die Anbringungsunterlage für die Elektrode ein oder mehrere Löcher besitzt, welche dadurch hindurchgehend angeordnet sind.

6. Temporäre, medizinische, elektrische Leitung gemäß Anspruch 1, in welcher die Anbringungsunterlage für die Elektrode eine Dicke besitzt, welche in einem der folgenden Bereiche schwankt: zwischen ungefähr 2 mm und ungefähr 3 mm, ungefähr 1 mm und ungefähr 4 mm sowie ungefähr 0,5 mm und ungefähr 5 mm.

DE 100 48 068 A 1

7. Temporäre, medizinische, elektrische Leitung gemäß Anspruch 1, in welcher der elektrische Steckerzusammensetzung eine abbrechbare, durchdringende Nadel enthält.
8. Temporäre, medizinische, elektrische Leitung gemäß Anspruch 1, in welcher die Arznei eine Antiarrhythmiearznei ist.
- 5 9. Temporäre, medizinische, elektrische Leitung gemäß Anspruch 8, in welcher die Antiarrhythmienarznei ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Chinidin, Procainamid, Disopyramid, Lidocain, Mexiletin, Propafenon, Flencainid, einem beta-adrenergischen Antagonisten, Bretylium, Sotalol, Amiodaron, Ibutilid, Verpamil, Diltazem und Adenosin.
- 10 10. Temporäre, medizinische, elektrische Leitung gemäß Anspruch 1, in welcher die Arznei eine Entzündungen hemmende Arznei ist.
- 11 11. Temporäre, medizinische, elektrische Leitung gemäß Anspruch 10, in welcher die Entzündungen hemmende Arznei ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Dexamethason, Dexamethasonphosphat, einem Steroid, Ibuprofen, Aspirin und Baclometason.
12. Temporäre, medizinische, elektrische Leitung gemäß Anspruch 1, in welcher die Arznei eine antibiotische Arznei ist.
13. Temporäre, medizinische, elektrische Leitung gemäß Anspruch 12, in welcher die antibiotische Arznei ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Genamycin, Penicillin, Methacillin und Tetracyclin.
14. Temporäre, medizinische, elektrische Leitung gemäß Anspruch 1, in welcher die Arznei ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus einem Anästhetikum und einem schmerzlindernden Mittel.
- 20 15. Temporäres, medizinisches, Mittel für die elektrische Stimulation des Herzens eines Patienten, wobei das Stimulationsmittel mit einem distalen und einem proximalen Ende ausgestattet ist und ferner aufzuweisen hat:
- (a) einen Leitungskörper mit proximalen und distalen Enden, sowie mit:
- (i) mindestens einem Mittel zur Leitung des elektrischen Stromes mit proximalen und distalen Enden;
- (ii) einem elektrisch isolierenden Mittel, das aus einem bioverträglichen und elektrisch isolierenden Material gebildet wird, wobei sich das isolierende Mittel über wenigstens Stücke des mindestens einen elektrischen Leitungsmittel erstreckt und dieselbe bedeckt;
- (b) ein elektrisches Mittel zum Anschließen, welches an dem proximalen Ende von mindestens einem elektrischen Leitungsmittel zur Verbindung mit einem Mittel befestigt ist, welches in der Lage ist elektrische Stimulationspulse durch dasselbe zu liefern,
- (c) ein Mittel zum Anbringen einer Stimulationselektrode an dem Herzen eines Patienten, welches in der Nähe des distalen Endes des Leitungskörpers angeordnet ist, wobei mindestens ein distales Ende des mindestens einen elektrischen Leitungsmittels sowie ein Elektrodenelement, das an dem distalen Ende des mindestens einen elektrischen Leitungsmittels befestigt ist, an dem Mittel zum Befestigen der Elektrode angebracht sind oder in demselben integriert sind, wobei das Befestigungsmittel für die Stimulationselektrode ein bioabbaubares, bioverträgliches, in den menschlichen Körperflüssigkeiten lösliches Material enthält, wobei das Material eine Matrix mit offenen, hierin angeordneten Leerstellen oder Räumen bildet, und
- (d) eine Arznei zur Behandlung eines medizinischen Zustandes des Herzens eines Patienten, wobei die Arznei in mindestens Teile der Matrix eingegliedert wird oder aber in bzw. auf denselben angeordnet ist, wobei die Arznei in den Körperflüssigkeiten freigesetzt wird nachdem die Unterlage ins Innere des Körpers des Patienten angrenzend an das Herz eingepflanzt worden ist.

Hierzu 11 Seite(n) Zeichnungen

45

50

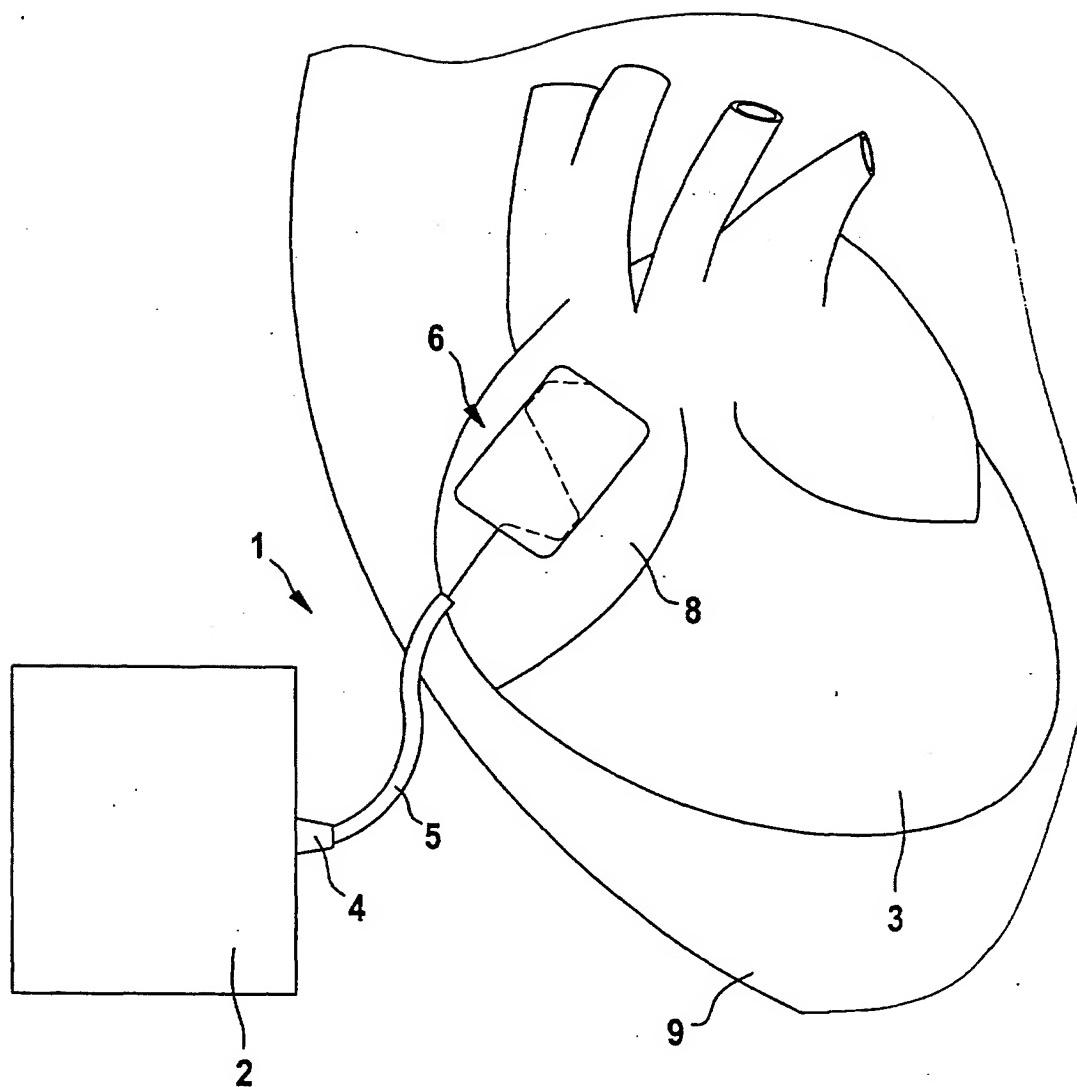
55

60

65

- Leerseite -

Fig. 1



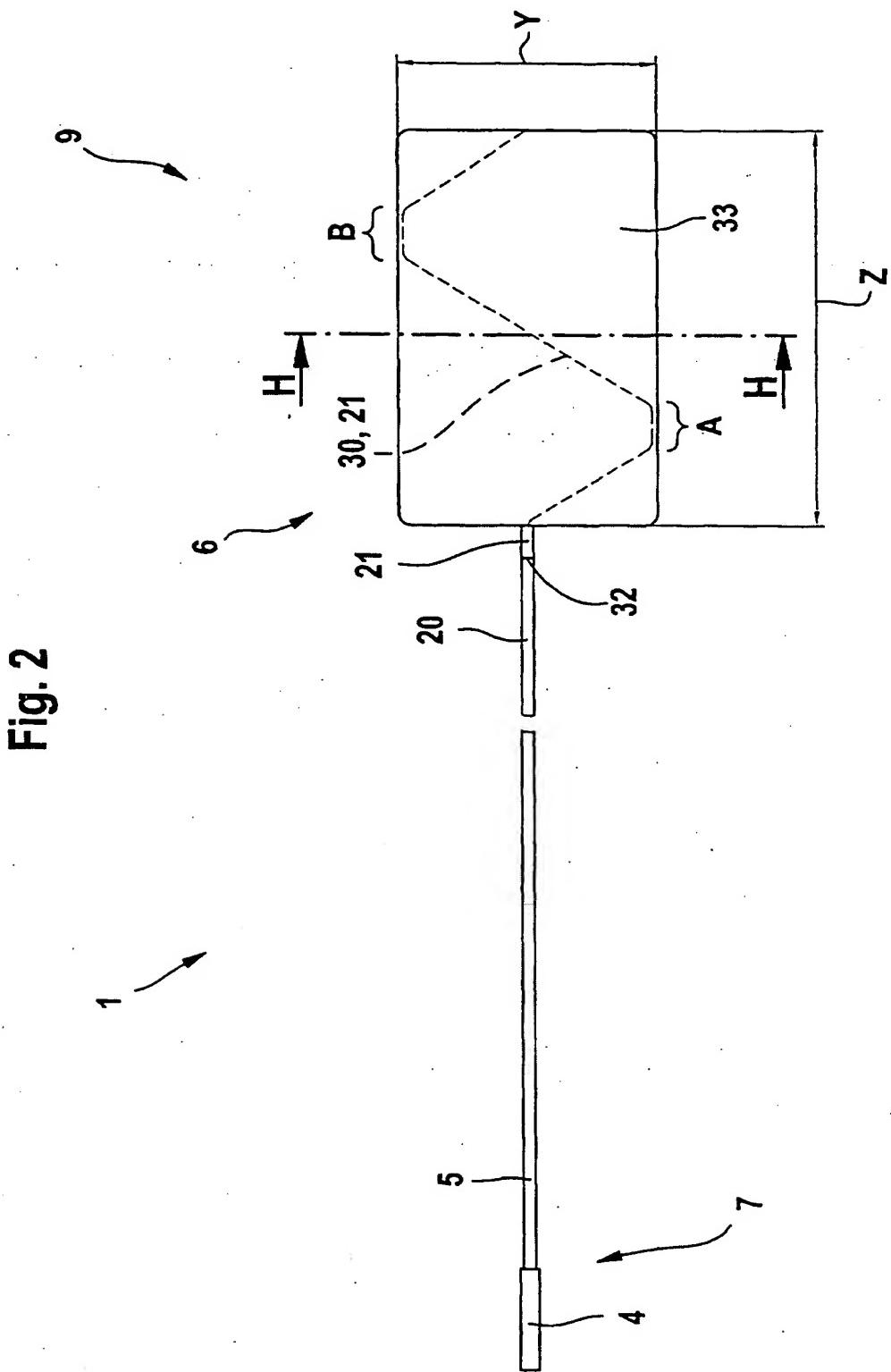


Fig. 2

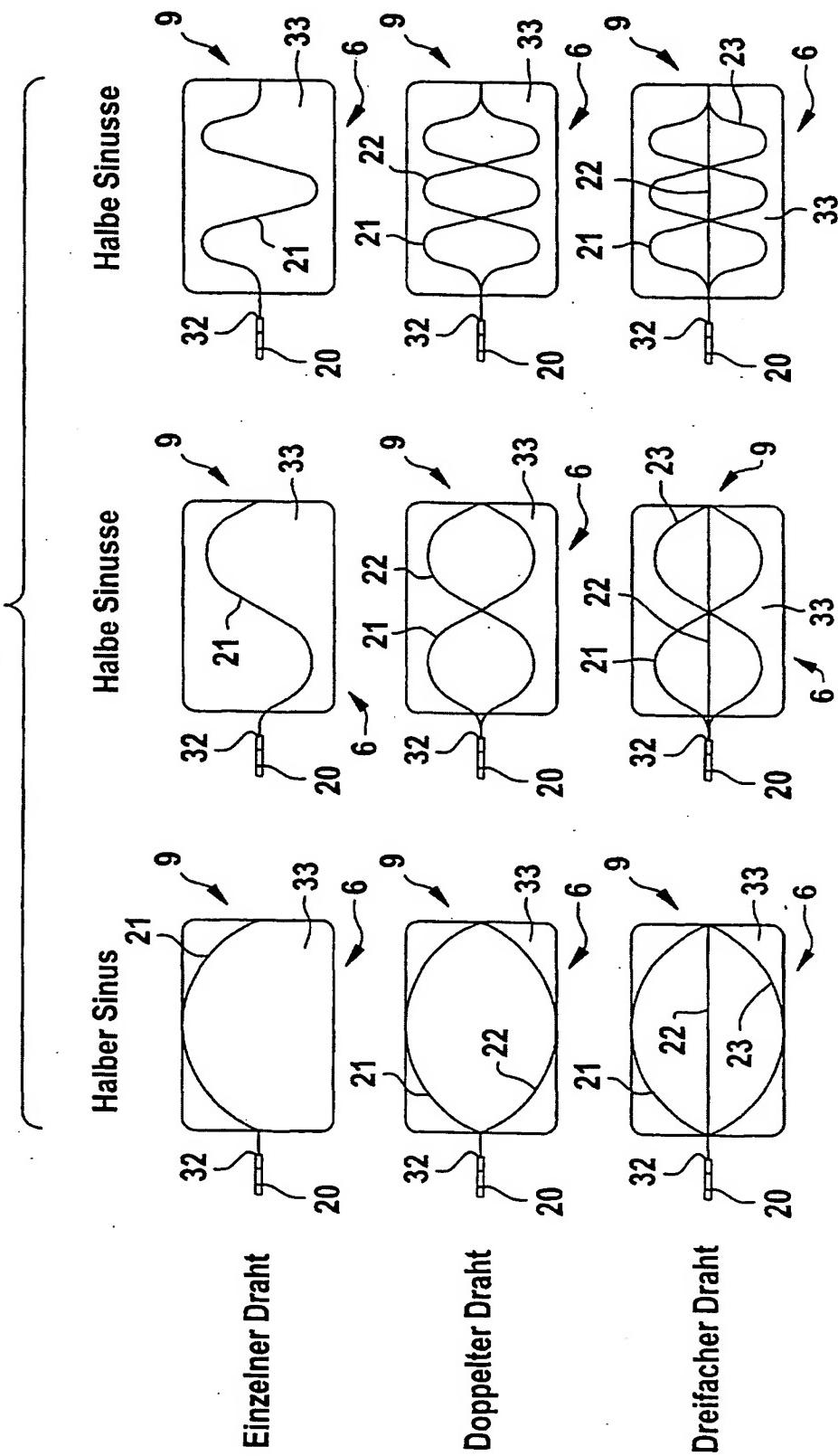
Fig. 3

Fig. 4

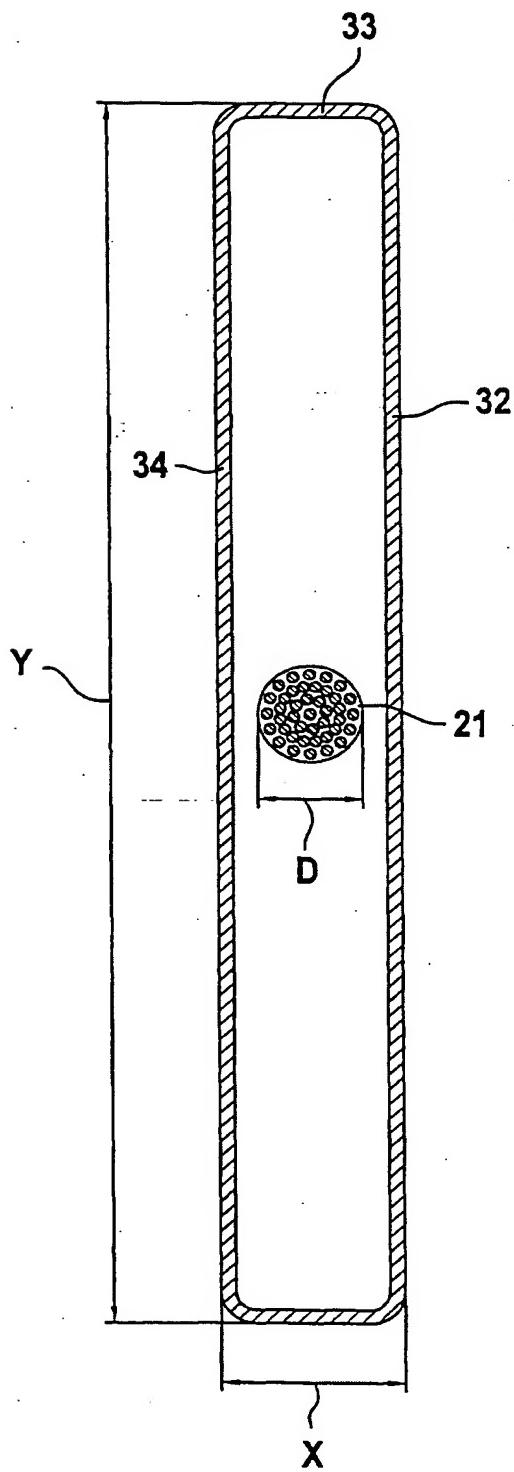
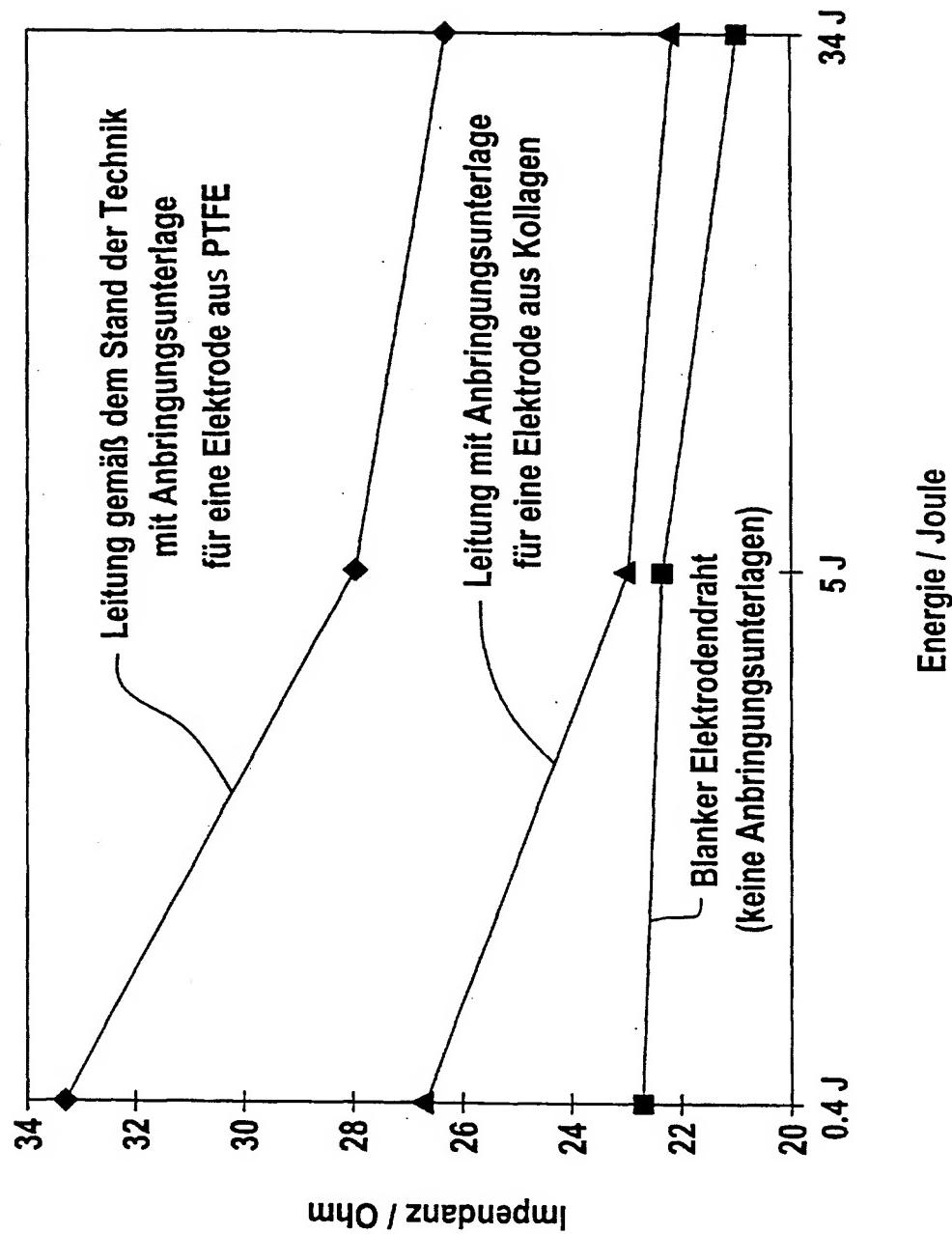
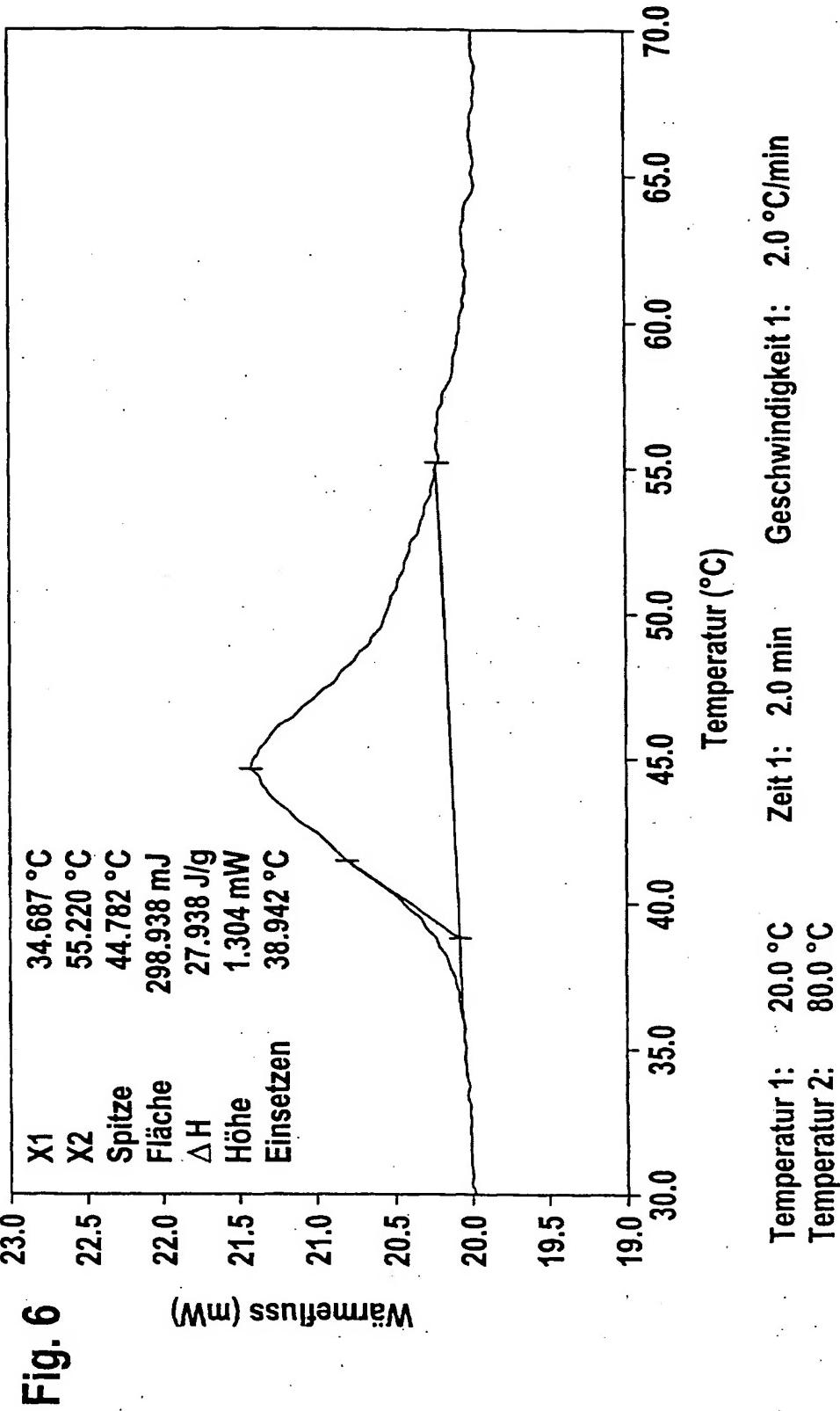


Fig. 5

Thermogramm der kalorimetrischen Analyse des Kollagenmaterials von Coletica



Thermisches Analysesystem mit 7 Serien

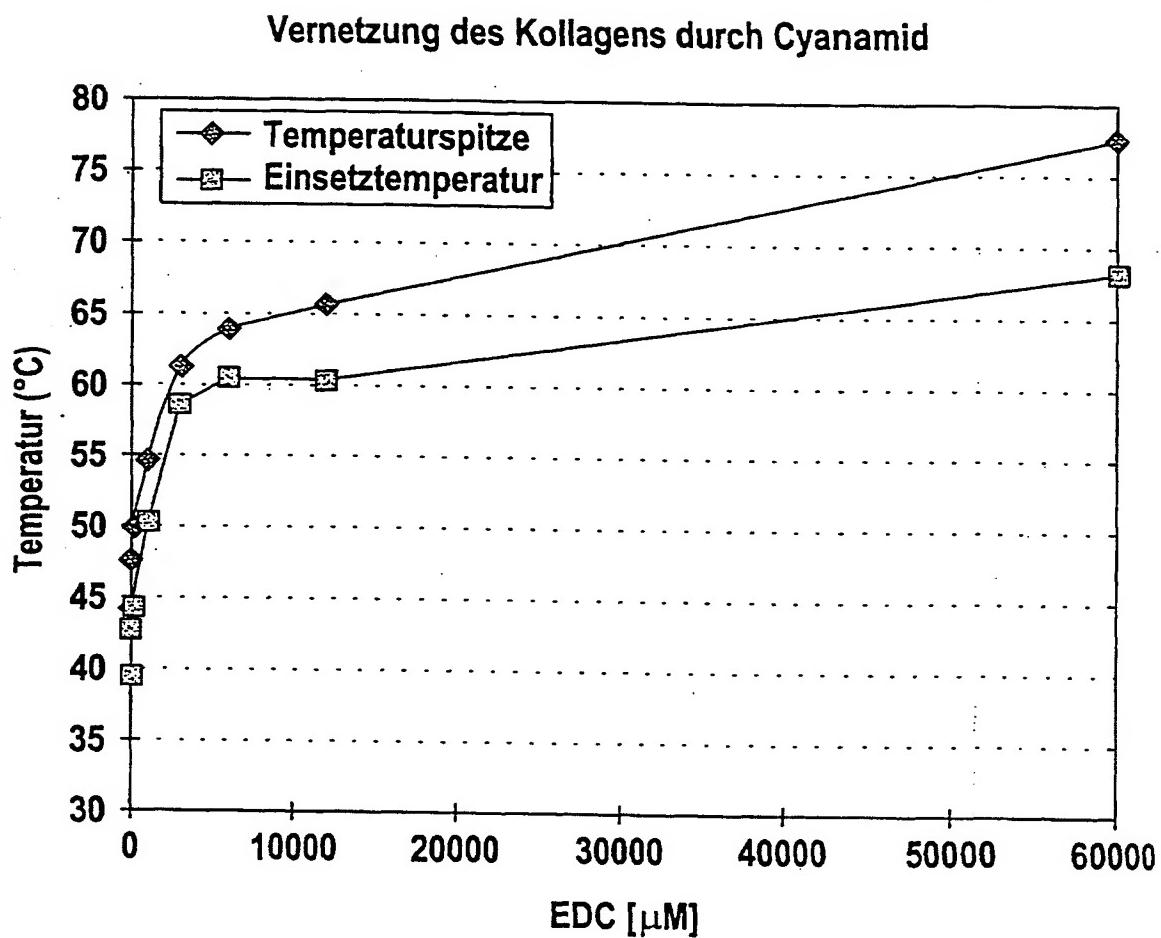
Fig. 7

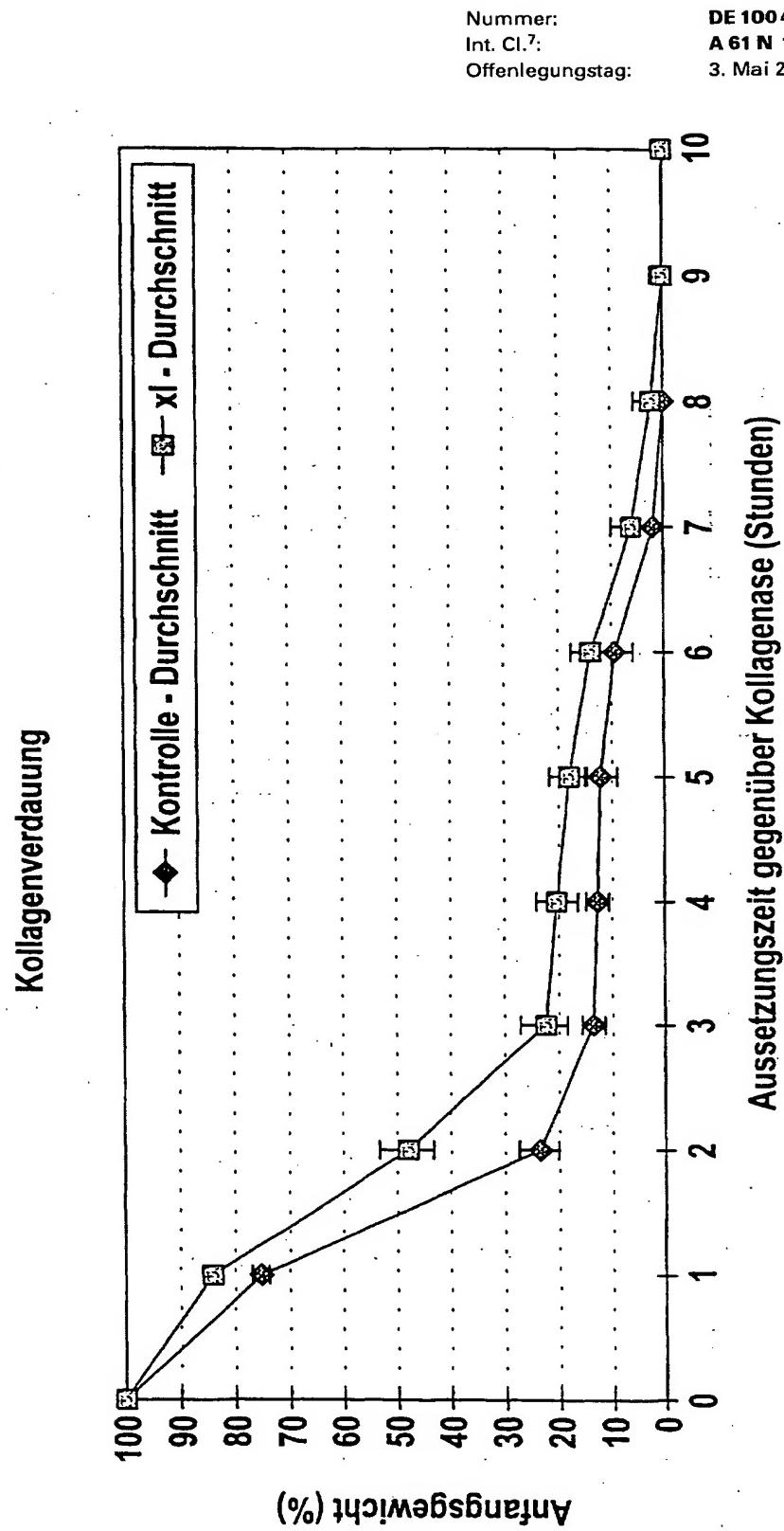
Fig. 8

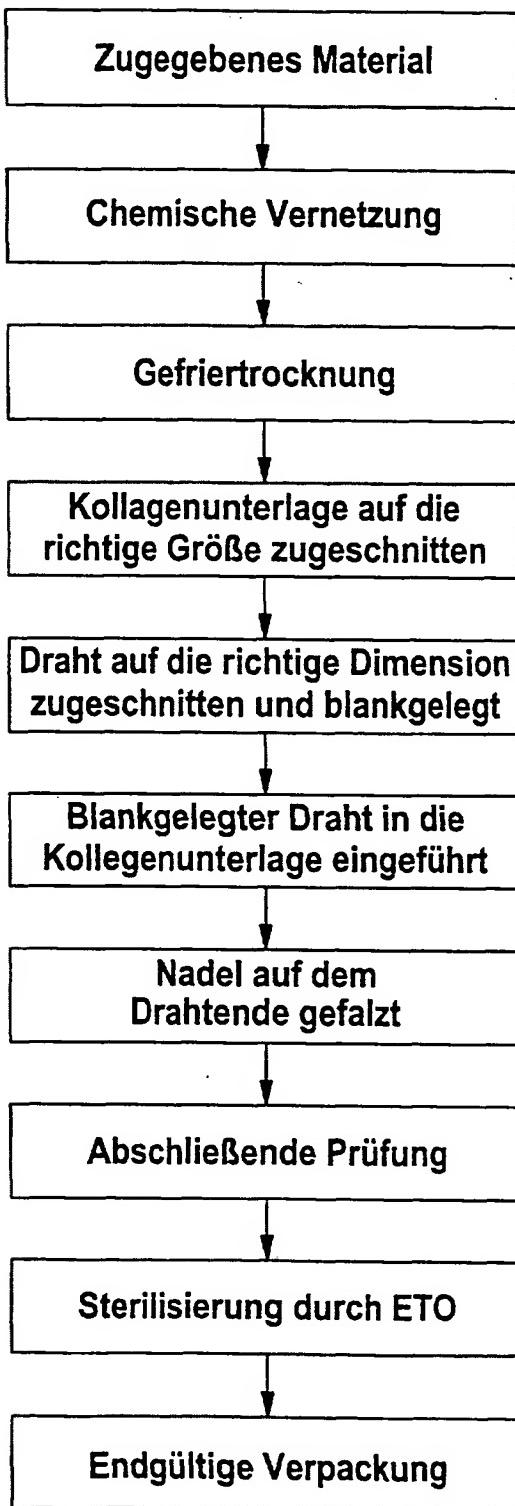
Fig. 9

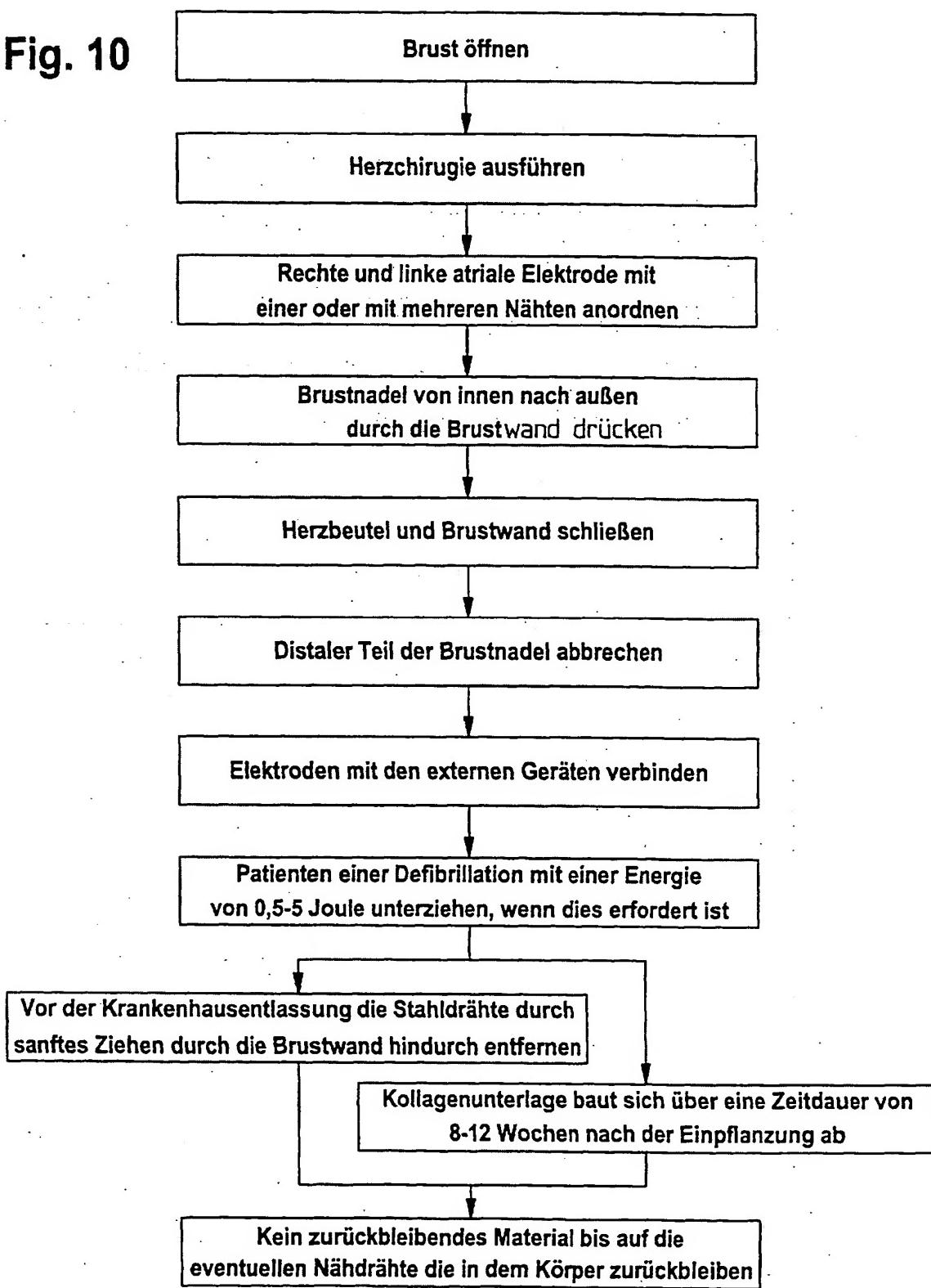
Fig. 10

Fig. 11